

ACADÉMIE DE MONTPELLIER

UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DU LANGUEDOC

RECHERCHE DANS LA SÉRIE DES AZOLES

I. CONDENSATION D'HYDRAZONES SUR LES ESTERS ACÉTYLENIQUES

II. TRANSPOSITION ACIDO-CATALYSÉE DES PYRAZOLÉNINE - 3,3 DISUBSTITUÉES

THÈSE

présentée à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc
pour obtenir le grade de Docteur-Ingénieur
(Mention : CHIMIE ORGANIQUE)

par

Raymond BAUMES

Maître ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

Soutenue le 12 septembre 1973 devant la Commission d'Examen

JURY : MM. R. JACQUIER Président

R. CORRIU

J. LEVISALLES

J. PARELLO

} Assesseurs

ACADÉMIE DE MONTPELLIER
UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DU LANGUEDOC

RECHERCHE DANS LA SÉRIE DES AZOLES
I. CONDENSATION D'HYDRAZONES
SUR LES ESTERS ACÉTYLENIQUES
II. TRANSPOSITION ACIDO-CATALYSÉE DES
PYRAZOLÉNINE - 3,3 DISUBSTITUÉES

THÈSE

présentée à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc
pour obtenir le grade de Docteur-Ingénieur
(Mention : CHIMIE ORGANIQUE)

par

Raymond BAUMES

Maître ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

Soutenue le 12 septembre 1973 devant la Commission d'Examen

JURY :	MM.	R. JACQUIER	Président
		R. CORRIU	} Assesseurs
		J. LEVISALLES	
		J. PARELLO	

UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY
ACQUISITION DE BIBLIOTHEQUE

RECHERCHES SUR LA SÉRIE DES AZOLES
I. CONDENSATION D'HYDRAZOLES
SUR LES ESTERS ACÉTALÉPHONES
II. TRANSPOSITION ACIDO-CATALYSEE DES
HYDRAZOLES EN AZOLES

THÈSE

Présentée à l'Université de Toronto en vue de l'obtention du grade de
Docteur en Philosophie
par M. J. B. B. B.



RECHERCHES SUR LA SÉRIE DES AZOLES

Présentée à l'Université de Toronto en vue de l'obtention du grade de
Docteur en Philosophie

Présentée à l'Université de Toronto en vue de l'obtention du grade de
Docteur en Philosophie

Présentée à l'Université de Toronto en vue de l'obtention du grade de
Docteur en Philosophie
Présentée à l'Université de Toronto en vue de l'obtention du grade de
Docteur en Philosophie

LISTE DES PROFESSEURS
DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES
DU LANGUEDOC

PRESIDENT : J. ROUZAUD.

Vice-Présidents : B. CHARLES, G. SAUMADE.

Doyens honoraires de l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc :

P. MATHIAS
B. CHARLES
A. CASADEVALL

Professeurs honoraires de l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc

R. JACQUES	G. DENIZOT	M. MOUSSERON
M. CASTERAS	J. GRANIER	P. CHATELAIN
E. CARRIERE	Ch. BOUHET	A.M. VERGNOUX
E. TURRIERE	J. MOTTE	
C. CAUQUIL	J. SALVINIEN	

Secrétaire général : E. SIAU

Professeurs titulaires :

M. J.P. ROIG		Physique
Mlle O. TUZET		Zoologie
M. G. COUCHET		Mécanique supérieure
M. J. AVIAS		Géologie
M. P. VIELES		Chimie
M. R. MAURY (I.P.A.)		Droit
M. E. KAHANE		Chimie biologique
M. J.J. MOREAU		Mécanique rationnelle
M. B. CHARLES		Mathématiques pures
M. J. JOUTY		Physique
M. R. LEGENDRE		Zoologie
M. I. ASSENMACHER		Physiologie animale

M.	B. PISTOULET	Physique
M.	Ch. ROUMIEU	Analyse supérieure
M.	J. ROBIN	Physique
M.	A. POTIER	Chimie minérale
M.	R. LAFONT	Physique
M.	R. JACQUIER	Chimie
M.	J. FALGUEIRETTES	Minéralogie
M.	J. REGNIER	Chimie
Mme	J. CHARLES	Mathématiques
M.	P. CAILLON	Physique
M.	J. ROUZAUD	Chimie
M.	Ch. SAUVAGE	Botanique
M.	H. CHRISTOL (E.N.S.I.)	Chimie
Mme	G. VERNET	Biologie animale
M.	L. CECCHI	Physique
M.	H. ANDRILLAT	Astronomie
M.	M. SAVELLI	Physique
M.	M. MATTAUER	Géologie
M.	L. EUZET	Zoologie
M.	C. DELOUPY	Physique
M.	L. GRAMBAST	Botanique
M.	A. BONNET	Botanique
M.	G. LAMATY	Chimie
M.	R. MARTY	Psychophysiologie
Mme	S. ROBIN	Physique
M.	R. CORRIU (I.U.T.)	Chimie
Mme	N. PARIS	Physiologie végétale
M.	J. ZARZYCKI	Sciences des matériaux (Physique du Solide)
M.	S. GROMB	Chimie physique
M.	F. SCHUE	Chimie organique
M.	M. MAURIN	Chimie minérale
M.	P. SABATIER	Mathématiques
M.	L. THALER	Paléontologie
M.	E. GROUBERT	Physique
M.	M. ROUZEYRE	Physique

Professeurs sans chaire :

M.	G. TOURNE	Chimie
M.	J. REMY	Géologie
M.	P. DEMANGEON	Géologie
Mme	H. GUASTALLA	Biologie physico-chimique
M.	R. LENEL	Biologie animale
M.	F. PROUST	Géologie
M.	A. BASSOMPIERRE	Physique
M.	N. ROBY	Mathématiques
M.	R. GAUFRES	Chimie
M.	J. PARIS	Zoologie
M.	G. BOUGNOT	Physique
M.	P. MOLINO	Mathématiques
M.	J. LEGRAND	Physiologie animale
M.	R. JONARD	Botanique
M.	R. CANO (I.U.T.)	Mesures physiques
M.	J.P. FILLARD (I.U.T. NIMES)	Génie électrique
M.	J.M. MORETTI	Biochimie
M.	J.L. IMBACH	Chimie
M.	H. MATHIEU	E.E.A. Electronique
M.	C. DURANTE	Automatique
M.	L. GIRAL	Chimie organique
M.	M. AMANIEU (Sciences et Techniques)	Hydrologie et mariculture
M.	M. DENIZOT	Biologie végétale
M.	B. BRUN	Chimie physique
M.	J.D. BAYLE	Physiologie animale
M.	G. LECOY (I.U.T.)	Génie électrique

Professeurs associés :

M.	E. AKUTOWICZ	Mathématiques
M.	A. MICALI	Mathématiques
M.	C. VAGO	Biologie animale
M.	L. DAUZIER	Physiologie animale
M.	F. WINTERNITZ	Chimie organique
M.	R. SENOUILLET	Economie et gestion

M.	C. MAURIN	Biologie animale
Mme	M. VAN CAMPO	Biologie végétale
M.	P. GALZY	Biochimie
M.	E. VERDIER	Chimie générale
M.	E. SERVAT	Géologie

Maîtres de conférences :

M.	G. LOUPIAS	Mathématiques
M.	Ch. CASTAING	Mathématiques
M.	R. HAKIM	Mathématiques
Mme	M. HAKIM	Mathématiques
M.	F. HALLE	Biologie végétale
M.	G. MASCHERPA	Chimie
M.	F. LAPSCHER	Mathématiques
M.	J. GARCIA (I.U.T.)	Génie mécanique
M.	L. LASSABATERE (I.U.T.)	Mesures physiques
M.	C. GOUT	Physique
M.	J.P. TRILLES (I.U.T.)	Biologie appliquée
M.	G. BORDURE (I.U.T.)	Génie électrique
M.	Y. PIETRASANTA (E.N.S.I.)	Chimie appliquée
M.	J. CROUZET (Sciences et Techniques)	Biochimie appliquée
M.	A. COMMEYRAS	Chimie organique
M.	J.L. ROBERT (I.U.T. NIMES)	Génie électrique
M.	P. LOUIS	Géophysique appliquée
Mlle	M. LEVY (I.U.T.)	Chimie
M.	J. LAGARRIGUE (I.U.T.)	Biologie appliquée
M.	Cl. DROGUE (Sciences et Techniques)	Hydrogéologie
M.	P. GENESTE (E.N.S.I.)	Chimie physique appliquée
M.	J. CHEFTEL (Sciences et Techniques)	Biochimie appliquée à l'alimentation
M.	M. AVEROUS (I.U.T. NIMES)	Génie électrique
M.	B. LEMAIRE (Sciences et Techniques)	Mathématiques appliquées Informatique
M.	M. VALADIER	Mathématiques
M.	O. MAISONNEUVE (I.U.T.)	Informatique
M.	P. DELORD	Physique
M.	M. GODRON	Ecologie végétale

Maîtres de conférences associés :

M. P. JOUANNA (I.U.T.) Génie civil
M. Y. CORMARY Géologie

Chargés d'enseignement :

M. M. LEFRANC Mathématiques
M. Y. ESCOUFFIER (I.U.T.) Informatique
M. B. FILLIATRE Informatique
M. Y. CESARI (I.U.T.) Informatique
M. P. BESANCON Physiologie de la nutrition
appliquée à l'alimentation
M. R. BEN AÏM Génie chimique et traitement
des eaux

Chargé des fonctions de maître de conférences :

M. G. SAUMADE (I.U.T.)

Chargés de cours :

M. J. GUIN (I.P.A.)
M. Cl. PEROCHON (I.U.T.)
M. M. MOUTON (I.U.T.)

à ma femme

à mes parents

à tous les miens

A mon Maître,
Monsieur le Professeur JACQUIER,
Professeur à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc.

A Monsieur CORRIU,
Professeur à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc.

A Monsieur LEVISALLES,
Professeur à l'Université de Paris VI.

A Monsieur PARELLO,
Maître de Recherche au Centre National de la Recherche Scientifique.

A V A N T - P R O P O S

Avant de présenter ce travail, je tiens à exprimer ma respectueuse reconnaissance à mon Maître, Monsieur le Professeur JACQUIER, pour l'honneur qu'il m'a fait en m'acceptant parmi ses chercheurs et pour la bienveillante attention qu'il a toujours eue à mon égard. Ses qualités exceptionnelles d'enseignant et de scientifique ont largement contribué à ma formation et resteront pour moi un exemple.

Monsieur le Professeur CORRIU a accepté de faire partie de ce jury ; qu'il soit assuré de ma sincère reconnaissance pour l'honneur qu'il me fait.

Je remercie vivement Monsieur le Professeur LEVISALLES pour le grand honneur qu'il me fait de siéger à ce jury ; qu'il veuille bien accepter mon profond respect.

Monsieur PARELLO, Maître de Recherche au Centre National de la Recherche Scientifique, a accepté de lire et de juger ce travail. Je lui exprime mes remerciements les plus sincères.

Il m'est particulièrement agréable de remercier Monsieur TARRAGO, Chargé de Recherche au C.N.R.S., qui a suivi et guidé ce travail tout au long de sa réalisation. Qu'il soit assuré que je mesure l'aide constante et efficace qu'il n'a cessé de me prodiguer par l'apport de ses connaissances théoriques et pratiques dans une atmosphère d'amitié et de confiance.

Je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance à Monsieur ELGUERO, Maître de Recherche au C.N.R.S., qui a grandement contribué à

l'élaboration de cet ouvrage par ses conseils éclairés et l'aide efficace et cordiale qu'il m'a témoignée.

Je n'oublie pas dans mes remerciements le personnel des Services de Microanalyse, de Spectrométrie de masse et de R.M.N. ainsi que Melle MUNOS pour la frappe de cette thèse.

Enfin, j'adresse mes remerciements à tous mes camarades de laboratoire et tous ceux qui m'ont témoigné leur amitié, rendant ainsi mon travail plus agréable.

TABLE DES MATIERES

	Pages
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>1ère PARTIE</u> : Condensation des N-méthyl et N-phényl-hydrazones sur les esters acétyléniques	4
<u>Chapitre I</u> : Condensation de N-méthylhydrazones de cétones sur les esters acétyléniques : syn- thèse de carbométhoxypyrroles	5
Annexe : Etude d'une synthèse pyrrolique : Influence des effets stériques	13
Partie expérimentale	16
<u>Chapitre II</u> : Condensation de N-méthylhydrazones d'aldéhydes sur les esters acétyléniques : syn- thèse de carbométhoxy pyrazoline-2	22
Partie expérimentale	39
<u>Chapitre III</u> : Condensation de N-arylhydrazones d'aldéhydes sur le propiolate de méthyle : synthèse de carbométhoxy pyrazoline-2 et de carbométhoxy pyrazoles.....	46
Partie expérimentale	70
<u>2ème PARTIE</u> : Transposition acido-catalysée des pyrazolénine - 3,3 disubstituées	79
<u>Chapitre I</u> : Sur une prétendue forme NH stable d'une pyrazoline-3	80
Annexe : Isomérisation cis-trans des pyrazo- line-2 en milieu acide	98
Partie expérimentale	101
<u>Chapitre II</u> : Transposition acido-catalysée des pyrazolénine-3,3 disubstituées	107
Annexe : Réduction d'isopyrazoles	117

Partie expérimentale	126
CONCLUSION	132

I N T R O D U C T I O N

Le présent travail fait suite aux recherches effectuées il y a quelques années sur la synthèse et l'étude de systèmes ènehydrazines aliphatiques, pyrroles et pyrazolines par condensation d'hydrazines sur les composés carbonylés (1) ; il s'intègre parfaitement dans le cadre des recherches effectuées au laboratoire de synthèse et d'études physico-chimiques d'hétérocycles azotés de Monsieur le Professeur JACQUIER.

Notre but initial a été la synthèse de systèmes croisés par condensation d'hydrazones de composés carbonylés avec des composés carbonylés distincts. Nos échecs, ainsi que ceux rencontrés par certains chercheurs de notre laboratoire (1) sont attribuables à l'élimination d'eau dans ces réactions qui induisent des réactions d'hydrolyses parasites, que nous n'avons pu éviter.

Nous avons donc été amené à l'étude de la condensation des hydrazones de composés carbonylés sur les esters acétyléniques. Cette réaction, qui fait intervenir les mêmes intermédiaires que précédemment, se fait en effet en milieu parfaitement anhydre.

Certains résultats, obtenus au cours de cette étude, sont en contradiction avec une publication (2) décrivant une pyrazoline-3 non

substituée à l'azote. Nous nous sommes donc intéressés, dans une deuxième partie, à la structure de ce composé.

Cela nous a conduit à l'étude de la transposition acido-catalysée des pyrazolénine-3,3 disubstituées, qui conduirait, selon certains auteurs, à des pyrazoles (3-4).

BIBLIOGRAPHIE

1. J.P. CHAPELLE, Thèse, Montpellier, 1970.
 2. G. WITTIG et J.J. HUTCHISON, Annalen, 1970, 741, 89.
 3. J. VAN ALPHEN, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1943, 62, 485.
 4. R. HUTTEL, K. FRANKE, H. MARTIN et J. RIEDL, Chem. Ber., 1960, 93, 1433.
-

1ère PARTIE

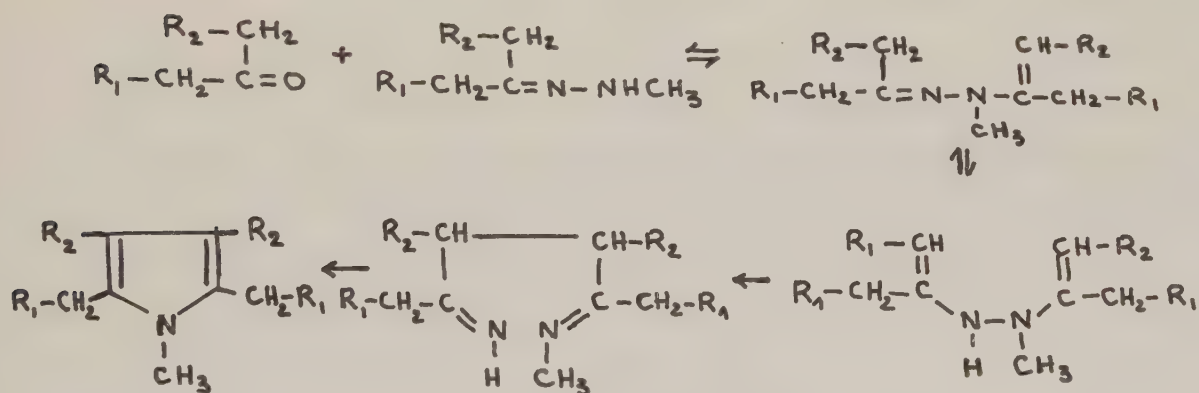
CONDENSATION DES N-METHYL et N-PHENYL-HYDRAZONES
SUR LES ESTERS ACETYLENIQUES

CHAPITRE I

CONDENSATION DE N-METHYLHYDRAZONES DE CETONES SUR LES ESTERS ACETYLENIQUES : SYNTHESE DE CARBOMETHOXY-PYRROLES

Au cours de travaux effectués antérieurement (1,2) il a été montré que la condensation d'une cétone énolisable avec sa N-méthylhydrazone conduit à un N-méthylpyrrole sym-tétrastitué, par un mécanisme analogue à celui de la cyclisation des azines en pyrroles [réaction de Piloty (3)].

Le produit de condensation de l'hydrazone et de la cétone s'isomérisé en un composé de structure diène-hydrazone qui subit un réarrangement sigmatropique-3,3 ; l'intermédiaire diènoneimine se cyclise enfin en pyrrole avec élimination d'ammoniac. Il n'a jamais été observé de cyclisation qui, avec élimination de méthylamine, conduirait à un pyrrole non N-substitué.



A priori, cette condensation effectuée sur un composé carbonylé différent de celui utilisé pour la préparation de la N-méthylhydrazone aurait pu conduire à un pyrrole ayant des substituants en 4,5 différents de ceux en 2,3. Cependant, du fait de l'hydrolyse rapide de la N-méthylhydrazone,

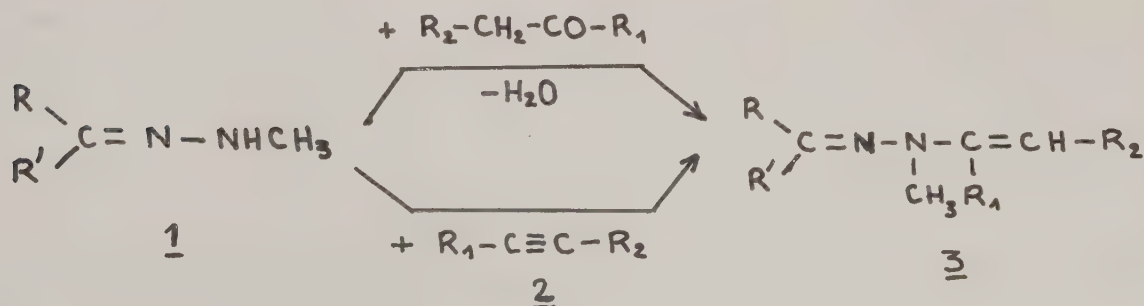
il n'a été (2) isolé que le pyrrole dérivant de la cétone la plus réactive, sauf dans le cas de la condensation de la N-méthylhydrazone de la cyclohexanone avec la méthylbenzylcétone où l'on obtient le pyrrole mixte attendu (2).

Au cours de ce travail, nous avons repris cette étude des condensations croisées en essayant de nous placer dans des conditions telles que l'eau éliminée au cours de la réaction soit trappée dans le milieu réactionnel. Pour cela, nous avons tenté deux méthodes qui se sont avérées vaines :

1 - La condensation est effectuée à reflux dans le xylène en présence de tamis moléculaire, méthode utilisée en particulier par BISHOP (4), pour obtenir des pyrroles stériquement encombrés.

2 - La condensation est effectuée par agitation à température ambiante en présence de TiCl_4 , qui joue un double rôle en captant l'eau formée et en agissant catalytiquement comme acide de Lewis. Cette méthode est utilisée par WHITE et WEINGARDEN (5) pour préparer des énamines et par BROADBENT (6) pour synthétiser des pyrroles.

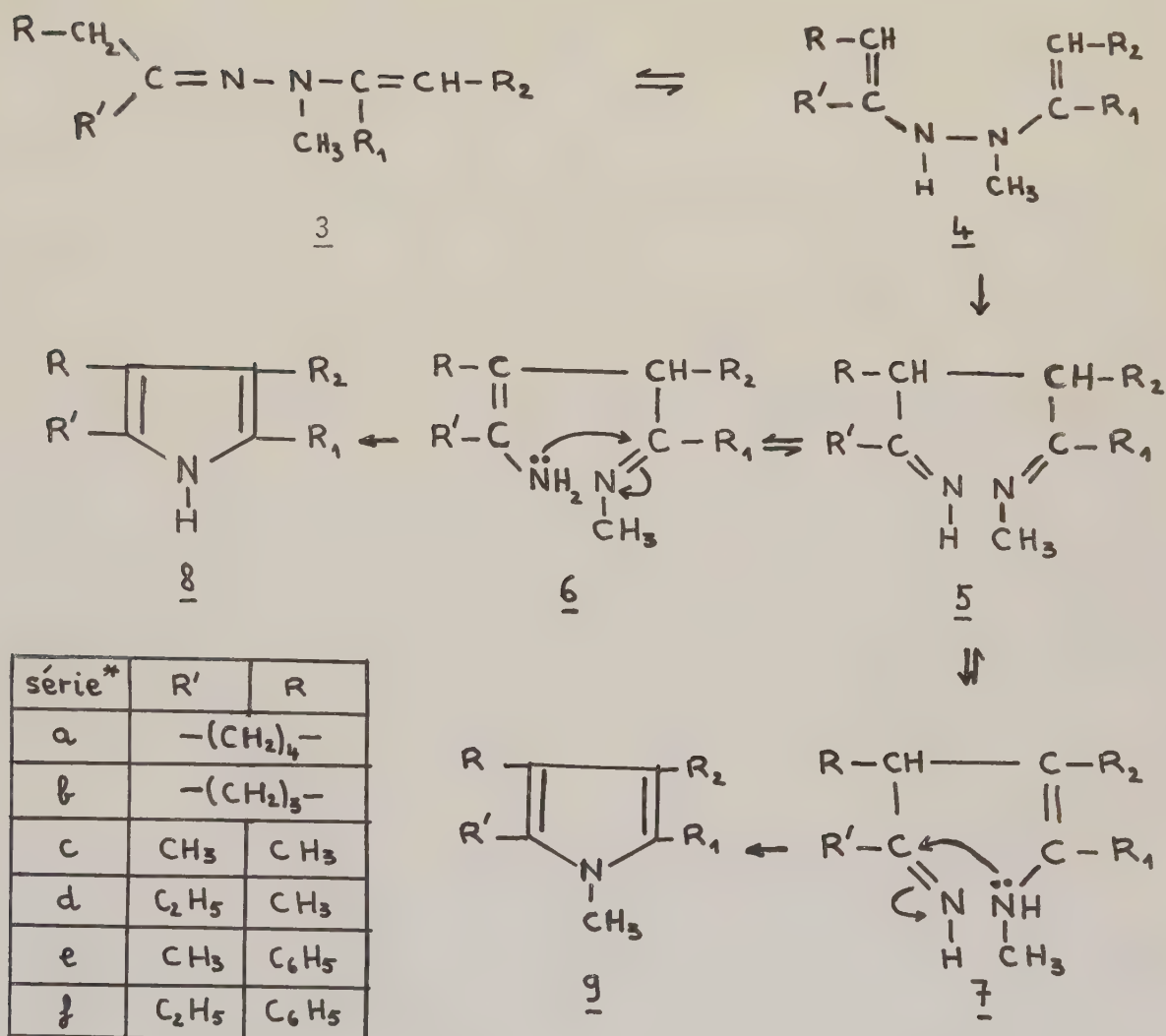
N'ayant pas pu expérimentalement empêcher l'hydrolyse de la N-méthylhydrazone dès que la deuxième condensation s'accompagne d'une élimination d'eau, nous avons cherché à atteindre l'intermédiaire hydrazone-ène-hydrazine 3 par une réaction d'addition sur des esters acétyléniques. En effet, il est bien connu qu'une méthode de préparation d'énamines consiste à faire réagir une amine sur une triple liaison activée (7,8,9). De même, l'addition d'une N-méthylhydrazone 1 sur un ester acétylénique 2 conduit à l'intermédiaire hydrazone-ènehydrazine 3 de structure identique à celui obtenu par condensation de cette hydrazone sur une cétone :



Dans les conditions expérimentales employées, le composé isolé ne correspond pas à l'intermédiaire 3 mais au produit résultant de la cyclisation de cette hydrazone-ènehydrazine en pyrrole :

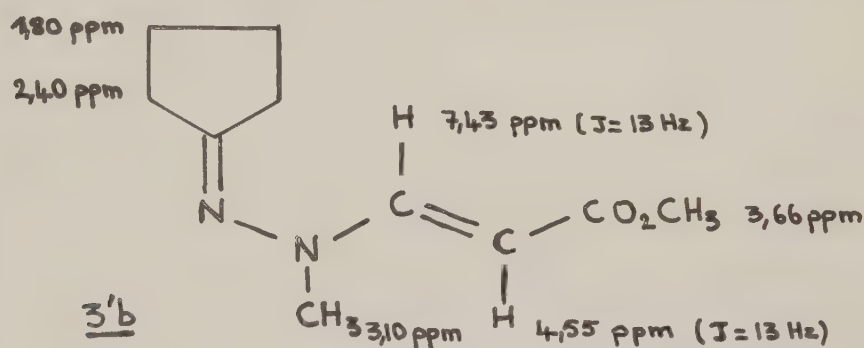
Schéma 1

Cyclisation de l'hydrazone-ènehydrazine 3 en pyrrole



(*) Les indices ^{''} sont utilisés pour la série du propiolate de méthyle R₁ = H.

Notons que l'hydrazone-ènehydrazine 3 postulée comme intermédiaire de la cyclisation en pyrrole, a pu être caractérisée dans un cas. En effet, dans la condensation de la N-méthylhydrazone de la cyclopentanone avec le propiolate de méthyle, nous avons mis en évidence dans le milieu réactionnel, à côté du méthyl-1 cyclopenténo-2,3 carbométhoxy-4 pyrrole 9'b un dérivé dont le spectre R.M.N. en solution deutéro chloroformique est caractéristique d'une structure hydrazone-ènehydrazine 3'b de configuration trans, ce qui est en accord avec les résultats de HERBIG (7) concernant l'addition des amines secondaires sur le propiolate de méthyle ; remarquons que la réaction effectuée à froid conduit exclusivement à ce composé.



La constante de couplage de 13 Hz des deux protons éthyléniques est en accord avec les valeurs comprises entre 12,9 et 13,4 Hz données pour une structure trans (7). De même, les déplacements chimiques des protons éthyléniques du composé 3'b qui résultent des effets mésomères et inductifs de la N-fonction et du groupe ester, concordent avec les valeurs 4,44 à 4,85 ppm et 7,35 à 7,82 ppm données pour une structure trans (7).

Une autre preuve de la structure de 3'b a été obtenue en le mettant à reflux dans le xylène ; dans ces conditions, il se cyclise lentement en pyrrole 9'b (25 % de 3 est cyclisé après 15 heures) avec formation de produits de décomposition attribués à la faible stabilité du méthyl-1 cyclopenténo-2,3 carbométhoxy-4 pyrrole 9'b dans les conditions de la cyclisation ; on notera en effet que le pyrrole symétrique résultant de la condensation de la cyclopentanone avec sa méthylhydrazone n'a pu être isolé (1,2).

Un résultat comparable a été obtenu récemment (10) par addition

en milieu basique d'une oxime sur l'acétylène dicarboxylate de méthyle. L'adduct intermédiaire de structure maléique (analogue à 3) se cyclise, après un chauffage prolongé, en pyrrole avec élimination d'eau.

Au cours de ce travail, nous avons condensé des N-méthylhydrazones de cétones aliphatiques et aromatiques sur l'acétylène dicarboxylate de méthyle et sur le propiolate de méthyle. Dans le tableau I, nous avons réuni l'ensemble des résultats obtenus. Le tableau précédent entraîne quelques commentaires :

1 - Les rendements globaux de la réaction de condensation sont supérieurs dans le cas de l'acétylène dicarboxylate de méthyle à ceux obtenus dans le cas du propiolate de méthyle

Les additions nucléophiles des amines secondaires sur les mono et diesters acétyléniques conduisent pourtant à des rendements élevés et identiques (7). Toutefois la basicité des N-méthylhydrazones étant plus faible que celle des amines secondaires, l'addition nucléophile des N-méthylhydrazones sur les esters acétyléniques peut être affectée différemment selon que la triple liaison est activée par un ou deux groupements esters attracteurs d'électrons.

De plus, l'adduct intermédiaire 3 peut se cycliser plus facilement dans le cas de l'acétylène dicarboxylate de méthyle que dans celui du propiolate de méthyle. Ainsi l'intermédiaire 3'b a été isolé dans la série b (cyclopentanone), mais non 3b. En outre, avec les cétones aromatiques étudiées, on a isolé un mélange de cétone et de N-méthylhydrazone provenant d'une hydrolyse plus importante du composé 3' que du composé 3.

2 - A côté du pyrrole N- substitué 9 normalement attendu (2), nous avons obtenu le dérivé NH 8. Ce fait peut s'interpréter sur deux bases :

- Un facteur stérique analogue à celui constaté lors de la condensation de la méthylhydrazine avec l' α -tétralone (11) où la présence de deux noyaux phényles en positions 2 et 5 des pyrroles formés favorise la formation du pyrrole NH (voir annexe).

Tableau I

Pyrroles obtenus par condensation de N-méthylhydrazones de cétones avec les esters méthyliques acétyléniques

N-méthyl- hydrazône <u>1</u>	Acétylène dicarboxylate de méthyle			Propiolate de méthyle		
	Rendement global	Rdt relatif en pyrrole N-CH ₃ <u>9</u>	Rdt relatif en pyrrole N-H <u>8</u>	Rendement global	Rdt relatif en pyrrole N-CH ₃ <u>9'</u>	Rdt relatif en pyrrole N-H <u>8'</u>
<u>1a</u>	45 %	90 % de <u>9a</u>	10 % de <u>8a</u>	45 %	100 % de <u>9'a</u>	—
<u>1b</u>	30 %	80 % de <u>9b</u>	20 % de <u>8b</u>	* 5 %	100 % de <u>9'b</u>	—
<u>1c</u>	35 %	100 % de <u>9c</u>	—	20 %	100 % de <u>9'c</u>	—
<u>1d</u>	35 %	85 % de <u>9d</u>	15 % de <u>8d</u>	20 %	50 % de <u>9'd</u>	50 % de <u>8'd</u>
<u>1e</u>	30 %	50 % de <u>9e</u>	50 % de <u>8e</u>	** 15 %	95 % de <u>9'e</u>	5 % de <u>8'e</u>
<u>1f</u>	** 10 %	5 % de <u>9f</u>	95 % de <u>8f</u>	** 5 %	—	100 % de <u>8'f</u>

(*) On isole également 50 % d'intermédiaire 3.

(**) On isole également un mélange de N-méthylhydrazone et de cétone.

- Un facteur électronique, l'orientation de la réaction vers le pyrrole N-méthylé 9 ou N-H 8 dépendant de la basicité relative des deux groupements imino de l'intermédiaire diènone-imine 5. Ainsi une augmentation du pKa du groupement imino en α de R' favorisera la formation du pyrrole non N-substitué 8 et inversement.

Ceci se note en comparant dans chacune des deux séries ($R_1 = H$ et CO_2CH_3) les pourcentages de pyrroles N-substitués 9 et non N-substitués 8 obtenus pour les deux couples de N-méthylhydrazones 1c (méthyléthylcétone) 1d (diéthylcétone) et 1e (méthylbenzylcétone)-1f (éthylbenzylcétone). En effet, l'introduction du groupement éthyle au lieu du groupement méthyle en R' augmente la basicité du groupement imino en α de R' et les effets stériques entre les positions 1-2 et 5 des pyrroles obtenus.

De plus, l'introduction d'un groupement ester en α du groupement N-méthyle diminue le pKa de celui-ci, donc favorise la formation de pyrrole non N-substitué 8. C'est ce que l'on constate sauf dans le cas de la diéthylcétone 1d et de la benzyléthylcétone 1f.

Remarquons toutefois que les rendements de la réaction étant faibles, il est difficile de tirer une conclusion générale, le pyrrole N-méthyle pouvant être moins stable que le pyrrole non substitué sur l'azote.

Il est intéressant de constater que dans la formation de N-méthylpyrrole sym-tétrastitué (2), l'intermédiaire diènone-imine 5 possédant une structure symétrique ($R_1 = R'$, $R = R_2$), les effets électroniques des substituants R', R, R_1 et R_2 sur la basicité relative des deux groupes imino sont nuls : la formation de N-méthylpyrrole est donc favorisée sauf dans le cas d'effets stériques importants (voir annexe).

Les différents spectres R.M.N. en solution deutérochloroformique sont réunis dans le tableau II : on note dans la série des pyrroles NH 8' dérivant du propiolate de méthyle un couplage de l'ordre de 4 Hz entre le proton 5 du pyrrole et le proton NH qui disparaît par échange avec l'eau lourde .

Tableau II
Spectres R.M.N. des pyrroles dans le CDCl₃

Pyrrole	R'	R	R ₁	R ₂	N-CH ₃
<u>9a</u>	2 massifs centrés à 1,77 et 2,55		3,83 *		3,68
<u>8a</u>	2 massifs centrés à 1,77 et 2,62		3,90		-
<u>9b</u>	massif centré à 2,63		3,83 (ou 3,87)	3,87 (ou 3,83)	3,73
<u>8b</u>	massif centré à 2,67		3,87 (ou 3,90)	3,90 (ou 3,87)	-
<u>9c</u>	2,15	2,05	3,82 (ou 3,85)	3,85 (ou 3,82)	3,75
<u>9d</u>	CH ₃ - 1,10 (t) CH ₂ - 2,58 (q) J = 7 Hz	2,05	3,82 (ou 3,85)	3,85 (ou 3,82)	3,77
<u>8d</u>	CH ₃ - 1,20 (t) CH ₂ - 2,60 (q) J = 7 Hz	2,07	3,85 (ou 3,90)	3,90 (ou 3,85)	-
<u>9e</u>	2,10	7,20	3,70 (ou 3,75)	3,75 (ou 3,70)	3,58
<u>8e</u>	2,30	7,33	3,75 (ou 3,87)	3,87 (ou 3,75)	-
<u>9f</u>	CH ₃ - 1,13 (t) CH ₂ - 2,62 (q) J = 7 Hz	7,35	3,83 (ou 3,90)	3,90 (ou 3,83)	3,70
<u>8f</u>	CH ₃ - 1,20 (t) CH ₂ - 2,60 (q) J = 7 Hz	7,37	3,77 (ou 3,88)	3,88 (ou 3,77)	-
<u>9'a</u>	2 massifs centrés à 1,73 et 2,57		7,15	3,77	3,48
<u>9'b</u>	massif centré à 2,57		7,13	3,78	3,55
<u>9'c</u>	2,10	2,20	7,18	3,78	3,52
<u>9'd</u>	CH ₃ - 1,07 (t) CH ₂ - 2,53 (q) J = 7 Hz	2,20	7,13	3,77	3,53
<u>8'd</u>	CH ₃ - 1,17 (t) CH ₂ - 2,58 (q) J = 7 Hz	2,22	7,33 (d) J = 4 Hz	3,83	-
<u>9'e</u>	2,13	7,38	masqué par le phényle	3,68	3,62
<u>8'e</u>	2,17	7,37	masqué par le phényle	3,70	-
<u>8'f</u>	CH ₃ - 1,08 (t) CH ₂ - 2,50 (q) J = 7 Hz	7,32	masqué par le phényle	3,67	-

* Si les deux carbométhoxy donnent un pic unique en solution deutérochloroformique, cette coïncidence disparaît en solution benzénique (3,62 et 3,63) ainsi que dans l'acide trifluoroacétique (4,43 et 4,38).

- ANNEXE DU CHAPITRE I -

**N° 36. — Étude d'une synthèse pyrrolique : influence des effets stériques.
(Note de Laboratoire),**

par Raymond BAUMES, Robert JACQUIER et Georges TARRAGO.

(Équipe de recherche associée n° 169,
Laboratoire de synthèse et d'études physicochimiques d'hétérocycles azotés,
Université des Sciences et Techniques du Languedoc, place E.-Bataillon, 34-Montpellier.)
(Manuscrit reçu le 24.7.72.)

L'intervention d'effets stériques au niveau de la N-substitution oriente la condensation d'une cétone énoisable avec sa N-méthylhydrazone vers la formation d'un pyrrole *sym*-tétrasubstitué non N-substitué.

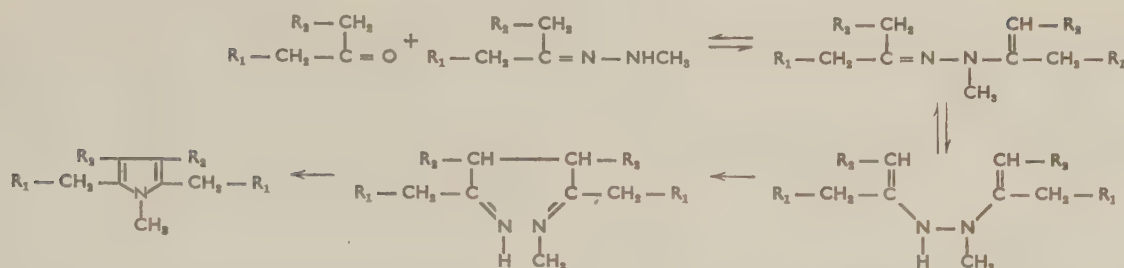
Au cours de travaux effectués antérieurement (1), nous avons montré que la condensation d'une cétone énoisable avec sa N-méthylhydrazone conduit à un N-méthylpyrrole *sym*-tétrasubstitué, par un mécanisme analogue à celui de la cyclisation des azines en pyrroles [réaction de Piloty (2)].

Le produit de condensation de l'hydrazone et de la cétone s'isomérise en un composé de structure diène-

hydrazine qui subit un réarrangement sigmatropique-3,3; l'intermédiaire dièneimine se cyclise enfin en pyrrole avec élimination d'ammoniac. Nous n'avons jamais observé de cyclisation qui, avec élimination de méthylamine, conduirait à un pyrrole non N-substitué.

Nous avons pensé que des effets d'ordre stérique pourraient inverser cette orientation.

Afin de le vérifier, nous avons condensé les N-méthyl-



hydrazones de la β -tétralone et de l' α -tétralone avec leurs cétones respectives.

Dans le premier cas, le seul produit isolé est le tétrahydro-5,6,7,8 méthyl-7 dibenzo[*c,g*]carbazole **1**, précédemment obtenu par condensation de la β -tétralone avec la diméthyl-1,2 hydrazine (3).

Les effets stériques au niveau de la N-substitution sont pratiquement inexistant dans ce cas, les 2 phényles étant formellement en position 3 et 4 du pyrrole (voir fig. 1).

Par contre, dans le second cas, les phényles sont en position 2 et 5 du pyrrole et contraints à la quasi-coplanarité avec l'hétérocycle par le système tétrahydrocarbazole : dans ces conditions les effets stériques au niveau de la N-substitution sont très importants et doivent donc favoriser la formation du pyrrole N-H.

Effectivement, la réaction conduit au pyrrole non N-substitué, le tétrahydro-5,6,7,8 dibenzo[*a,i*]carbazole **2**, de façon prépondérante et au N-méthylpyrrole, le tétrahydro-5,6,7,8 méthyl-13 dibenzo[*a,i*]carbazole avec des pourcentages relatifs de 95 et 5 % respectivement.

Signalons que le N-méthylpyrrole **3** a été obtenu avec un rendement de 15 % par condensation de l' α -tétralone avec la diméthyl-1,2 hydrazine selon la méthode déjà décrite (3).

Dans le tableau I, nous avons rassemblé les spectres RMN de ces divers produits.

Le dérivé **3** étant insoluble dans les solvants normalement utilisés en RMN, nous avons étudié ces divers composés dans l'acide trifluoroacétique; dans ce cas les pyrroles se présentent sous leurs formes protonées. Il est connu que la protonation de l'octahydro-carbazole se produit sur le carbone 2 ou 5 (4). On observe effectivement un signal correspondant à un proton compris entre 6,2 et 5 ppm. Le déblindage observé pour ce signal et ceux des N-méthyles des dérivés **1'**, **2'**, **3'** par rapport à l'octahydro-carbazole **4'** confirme les structures attribuées. Dans le

TABLEAU I

Spectres des pyrroles dans l'acide trifluoroacétique.

Pyrrole	NCH ₃	H en α de l'azote	CH ₂ en α et β de cycle pyrrolique	Protons aromatiques
1'	3,83	5,00	3,20 (m)	7,70 (m)
2'	—	6,20	3,13 (m)	8,00 (m)
3'	4,43	6,00	3,13 (m)	8,00 (m)
4'	3,60	4,40	2,16 (m)	—

dérivé **1'**, où les noyaux aromatiques sont en position 3 et 4 du pyrrole, ce déblindage est faible : (les $\Delta\delta$ sont donnés par rapport à **4'**).

$$\Delta\delta'_{N-CH_3} = 0,23 \text{ ppm} \quad \Delta\delta'_{H_2} = 0,60 \text{ ppm}.$$

Par contre dans **2'** et **3'**, où les noyaux aromatiques sont en position 2 et 5 du pyrrole, il est beaucoup plus grand :

$$\Delta\delta'_{NCH_3} = 0,83 \text{ ppm} \quad \Delta\delta'_{H_2} = 1,60 \text{ ppm} \quad \Delta\delta'_{H_2} = 1,80 \text{ ppm}.$$

On peut estimer que le déblindage observé pour le dérivé **1'** est dû à l'effet attracteur des phényles alors que pour les dérivés **2'** et **3'** il résulte de la somme de cet effet et des courants de cycles des phényles.

On notera enfin que le proton en 2 se présente sous la forme d'un multiplet complexe dans le cas des dérivés **1'** et **4'** alors qu'on n'observe qu'un signal unique dans le cas des dérivés **2'** et **3'**. Cela est dû à la possibilité de couplage avec les protons en 6 ou 8 du dérivé **1'** et ceux en 1 ou 8 du méthyl-9 octahydrocarbazole **4'**, qui ne peut avoir lieu pour les dérivés **2'** et **3'**.

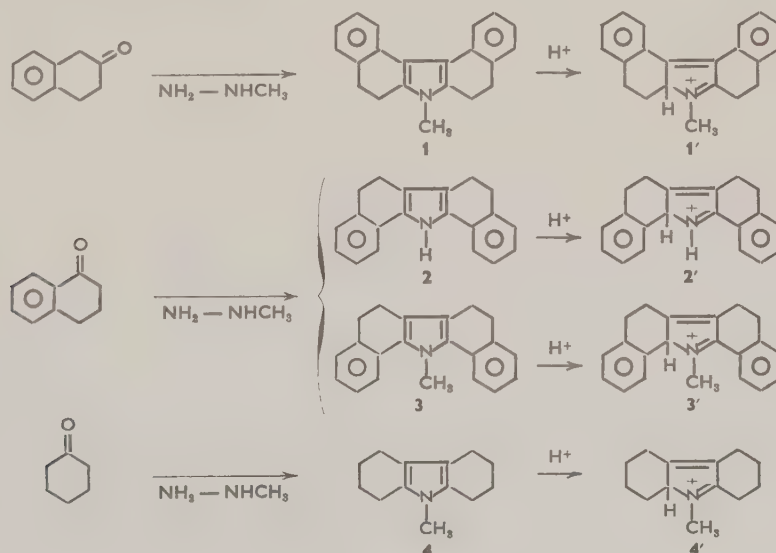


Fig. 1.

TABLEAU II

Cétone de départ	Temps de reflux	Produits obtenus	Rdt %	F	Analyse
β -Tétralone	24 h	Méthyl-7 dibenzo (c, g) tétrahydro-5,6,8,9 carbazole 1	50	F = 208-210 (EtOH)	F _{lit.} = 210 °C (3)
α -Tétralone		Tétrahydro-5,6,7,8 dibenzo (a, i) carbazole 2	95	F = 168-170 (éther-éther de pétrole)	C ₂₀ H ₁₇ N: Calc. %: Tr. %: C 88,52 88,23 H 6,32 6,28 N 5,16 4,92
	24 h	Tétrahydro-5,6,7,8 méthyl-13 dibenzo (a, i) carbazole 3	20 5	F = 273-275 (pyridine)	C ₂₁ H ₁₉ N: Calc. %: Tr. %: C 88,38 88,59 H 6,71 6,82 N 4,91 5,03

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Action de la méthylhydrazine sur l' α -tétralone et sur la β -tétralone.

Les réactions sont effectuées selon le mode opératoire précédemment décrit (1). Les composés **2** et **3** sont séparés par leur différence de solubilité dans l'éthanol (**2** est plus soluble que **3**).

Spectre RMN de **2** dans CDCl₃:

CH₂ en α et β du cycle pyrrolique: 2,78 (m).

Protons aromatiques: 7,18 (m).

Nous donnons dans le tableau II, les autres caractéristiques expérimentales.

Octahydro-1,2,3,4,5,6,7,8 méthyl-9 carbazole.

Préparé par action de la méthylhydrazine sur la cyclohexanone (1). F = 90-92 °C (EtOH); F_{lit.} = 93 °C.

Action de la diméthyl-1,2 hydrazine sur l' α -tétralone.

La condensation de la diméthyl-1,2 hydrazine sur l' α -tétralone selon le mode opératoire décrit précédemment (3), temps de reflux 24 h, conduit au tétrahydro-5,6,7,8 méthyl-13 dibenzo[a,i]carbazole **3** déjà obtenu. (Rdt = 15 %), F = 275-277 °C (pyridine).

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) J. P. CHAPPELLE, J. ELGUERO, R. JACQUIER et G. TARRAGO, *Bull. Soc. chim.*, 1971, p. 280.
- (2) B. ROBINSON, *Chem. Rev.*, 1963, **63**, 373; **69**, 227.
- (3) J. P. CHAPPELLE, J. ELGUERO, R. JACQUIER et G. TARRAGO, *Bull. Soc. chim.*, 1970, p. 3147.
- (4) Y. CHIANG et R. B. WHIPPLE, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 2763; — E. B. WHIPPLE, Y. CHIANG et R. L. HINMAN, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 26.

- PARTIE EXPERIMENTALE -

Les spectres R.M.N. ont été enregistrés sur un appareil Varian T-60 de notre laboratoire ; les déplacements chimiques sont donnés en δ pour des solutions de concentration proche de 10 %.

Les points de fusion (non corrigés) ont été pris en capillaire.

Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Micro-analyse du C.N.R.S. : tous les produits décrits ont donné des analyses centésimales correctes.

I - Action de N-méthylhydrazones de cétones sur l'acétylène dicarboxylate de méthyle :

- Mode opératoire général :

0,025 mole de N-méthylhydrazone dans le xylène anhydre est ajouté à la température ambiante et sous agitation à 0,025 mole d'acétylène dicarboxylate de méthyle dans le xylène anhydre. Le mélange est ensuite agité pendant 12 à 24 heures à la température ambiante, puis il est porté à reflux 6 à 24 heures. Après concentration, les produits de la réaction sont obtenus soit par chromatographie sur colonne de silice avec un éluant composé d'un mélange d'éther-éther de pétrole, soit par précipitation et cristallisation fractionnée dans un mélange d'éther-éther de pétrole.

- Cyclohexanone :

Agitation 12 heures. Puis 5 heures de reflux. Après concentration, on sépare par chromatographie sur colonne 40 % de tétrahydro 4,5,6,7 méthyl-1 dicarbométhoxy-2,3 indole 9a et 5 % de tétrahydro-4,5,6,7 dicarbométhoxy-2,3 indole 8a.

9a $C_{13}H_{17}NO_4$: Rf = 0,54 (éluant : éther)
F = 79-81°C (Et₂O - éther/pétrole).

8a $C_{12}H_{15}NO_4$: Rf = 0,43 (éluant : éther)
F = 133-135°C (éther-éther de pétrole).
Litt. 140°C (10)

- Cyclopentanone :

Agitation 12 heures. Puis 12 heures de reflux. Après concentration, on sépare par chromatographie sur colonne 15 % de méthyl-1, dicarbométhoxy-2,3 cyclopenténo-4,5 pyrrole 9b et 5 % de dicarbométhoxy-2,3 cyclopenténo-4,5 pyrrole 8b.

9b $C_{12}H_{15}O_4N$: Rf = 0,50 (éluant : éther)
F = 75-77°C (éther-éther de pétrole).

8b $C_{11}H_{13}O_4N$: Rf = 0,40 (éluant : éther)
F = 114-116°C (éther-éther de pétrole).

- Ethylméthylcétone :

Agitation 24 heures. Puis reflux 24 heures. Après concentration on précipite par addition d'un mélange d'éther-éther de pétrole 35 % de triméthyl-1,2,3 dicarbométhoxy-4,5 pyrrole 9c.

9c $C_{11}H_{15}NO_4$: Rf = 0,50 (éluant : éther)
F = 88-90°C (éther-éther de pétrole).

- Diéthylcétone :

Agitation 24 heures. Puis 6 heures de reflux. Après concentration, on sépare par chromatographie sur colonne 30 % de diméthyl-1,3 éthyl-2 dicarbométhoxy-4,5 pyrrole 9d et 5 % d' éthyl-2 méthyl-3 dicarbométhoxy-4,5 pyrrole 8d.

9d $C_{12}H_{17}NO_4$: Rf = 0,52 (éluant : éther)
F = 56-58°C (éther-éther de pétrole).

8d $C_{11}H_{15}NO_4$: Rf = 0,44 (éluant : éther)
F = 89-91°C (éther-éther de pétrole).

- Méthylbenzylcétone :

Agitation 24 heures. Puis 8 heures de reflux. Après concentration, on précipite par addition d'éther un mélange de 15 % de diméthyl-1,2 phényl-3 dicarbométhoxy-4,5 pyrrole 9e et 15 % de méthyl-2 phényl-3 dicarbométhoxy-4,5 pyrrole 8e.

9e $C_{16}H_{17}NO_4$: Rf = 0,50 (éluant : éther)
F = 124-126°C (éther-éther de pétrole).

8e $C_{15}H_{15}NO_4$: Rf = 0,43 (éluant : éther)
F = 183-185°C (éther-éther de pétrole).

- Ethylbenzylcétone :

Agitation 24 heures. Puis 8 heures de reflux. Après concentration, on distille 25 % d'un mélange d'éthylbenzylcétone et de N-méthylhydrazone, puis on sépare par chromatographie sur colonne de l'huile résiduaire 10 % d'éthyl-2 phényl-3 dicarbométhoxy-4,5 pyrrole 8f et une très faible quantité de méthyl-1 éthyl-2 phényl-3 dicarbométhoxy-4,5 pyrrole 9f.

9f $C_{17}H_{19}NO_4$: Rf = 0,58 (éluant : éther)
F = 111-113°C (éther-éther de pétrole).

8f $C_{16}H_{17}NO_4$: Rf = 0,46 (éluant : éther).
F = 170-172°C (éther-éther de pétrole).

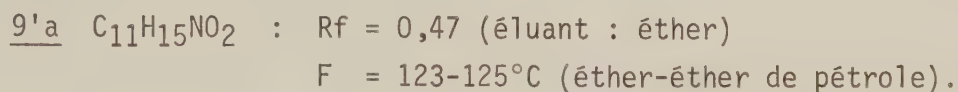
2 - Action de N-méthylhydrazones de cétones sur le propiolate de méthyle :

- Mode opératoire général :

Même mode opératoire qu'avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle.

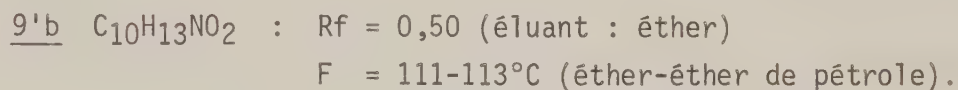
- Cyclohexanone :

Agitation 48 heures. Reflux 9 heures. Après concentration, on précipite par addition d'éther-éther de pétrole 45 % de méthyl-1 carbométhoxy-3 indole 9'a.



- Cyclopentanone :

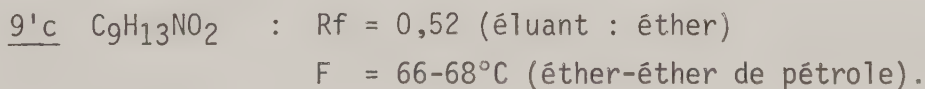
Agitation 48 heures. Puis reflux 9 heures. Après concentration, le résidu huileux, qui contient environ 50 % d'intermédiaire 3'b, est chromatographié sur colonne : on isole seulement le méthyl-1 carbométhoxy-4 cyclopenténo-2,3 pyrrole 9'b (5 %) et des produits de dégradation.



Réaction effectuée par agitation à froid dans le benzène pendant 4 jours. Après concentration sous vide, à la température ambiante, on purifie l'intermédiaire diénone imine 3'b par chromatographie sur colonne d'alumine (degré d'activité II-III) ; ce produit se présente sous la forme d'une huile très visqueuse.

- Méthyléthylcétone :

Agitation 24 heures. Puis reflux de 24 heures. Après concentration, on isole par chromatographie sur colonne 20 % de triméthyl-1,2,3 carbométhoxy-4 pyrrole 9'c.



- Diéthylcétone :

Agitation 48 heures. Puis reflux 12 heures. Après concentration, on sépare par chromatographie sur colonne 10 % de diméthyl-1,3 éthyl-2 carbométhoxy-4 pyrrole 9'd que nous n'avons pu cristalliser, et 10 % d'éthyl-2 méthyl-3 carbométhoxy-4 pyrrole 8'd

9'd $C_{10}H_{15}NO_2$: $R_f = 0,54$ (éluant : éther)

8'd $C_9H_{13}NO_2$: $R_f = 0,54$ (éluant : éther)

$F = 103-105^\circ C$ (éther-éther de pétrole).

- Méthylbenzylcétone :

Agitation 48 heures. Reflux 12 heures. Après concentration, on distille un mélange de méthylbenzylcétone et d'hydrazone (50 %) puis on sépare par chromatographie sur colonne de l'huile résiduaire, 15 % de diméthyl-1,2 phényl-3 carbométhoxy-4 pyrrole 9'e et une très faible quantité de méthyl-2 phényl-3 carbométhoxy-4 pyrrole 8'e.

9'e $C_{14}H_{15}NO_2$: $R_f = 0,48$ (éluant : éther)

$F = 142-144^\circ C$ (éther-éther de pétrole).

8'e $C_{13}H_{13}NO_2$: $R_f = 0,47$ (éluant : éther)

$F = 148-150^\circ C$ (éther-éther de pétrole).

- Ethylbenzylcétone :

Agitation 48 heures. Reflux 12 heures. Après concentration, on distille un mélange d'éthylbenzylcétone et de sa N-méthylhydrazone (60 %), puis on isole par chromatographie sur colonne de l'huile résiduaire 5 % d'éthyl-2 phényl-3 carbométhoxy-4 pyrrole 8'f.

8'f $C_{14}H_{15}NO_2$: $R_f = 0,49$ (éluant : éther)

$F = 163-165^\circ C$ (éther-éther de pétrole).

BIBLIOGRAPHIE

1. J.P. CHAPELLE, J. ELGUERO, R. JACQUIER et G. TARRAGO, Bull. Soc. chim., 1969, p. 4464.
 2. J.P. CHAPELLE, J. ELGUERO, R. JACQUIER et G. TARRAGO, Bull. Soc. chim., 1971, p. 280.
 3. B. ROBINSON, Chem. Rev., 1963, 63, 373.
1969, 69, 227.
 4. W.S. BISHOP, J. Amer. Chem. Soc., 1945, 67, 2261.
 5. W.A. WHITE et H. WEINGARTEN, J. org. chem., 1967, 32, 213.
 6. H.S. BROADBENT, J. Heterocyclic Chem., 1968, 5, 757.
 7. K. HERBIG, R. HUISGEN et H. HUBER, Chem. Ber., 1966, 99, 2546.
 8. C.H. McMULLEN et C.J.M. STIRLING, J. chem. Soc., 1966, p. 1217.
 9. W.E. TRUCE et D.G. BRADY, J. org. chem., 1966, 31, 3543.
 10. T. SHERADSKY, Tetrahedron Letters, 1970, p. 25.
 11. R. BAUMES, R. JACQUIER et G. TARRAGO, Bull. Soc. chim., 1973, 1, 317.
-

CHAPITRE II

CONDENSATION DE N-METHYLHYDRAZONES D'ALDEHYDES SUR LES ESTERS ACETYLENIQUES : SYNTHESE DE CARBOMETHOXY-PYRAZOLINE-2

Au cours du chapitre précédent, nous avons montré que les N-méthylhydrazones de cétones réagissent avec les esters acétyléniques pour conduire à des carbométhoxy pyrroles. Cette étude a été étendue aux N-méthylhydrazones d'aldéhydes, mais, contrairement au cas précédent, les seuls produits cycliques isolés correspondent à une structure pyrazoline. Ceci est à rapprocher des réactions de condensations de N-méthylhydrazones d'aldéhydes sur les aldéhydes dont elles dérivent (1) et de la diméthyl-1,2 hydrazine sur les composés carbonylés (2).

De plus, bien que le produit final de la réaction soit dans les deux cas une pyrazoline, nous devons distinguer les résultats obtenus avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle de ceux obtenus avec le propionate de méthyle ; la différence intervient principalement au stade du passage du sel de pyrazolinium 4 à la base pyrazoline 5 ou 6.

Ceci est indiqué sur le schéma 1, où nous rappelons également le mécanisme proposé pour la cyclisation de 3' qui intervient par un processus disrotatoire (2) :

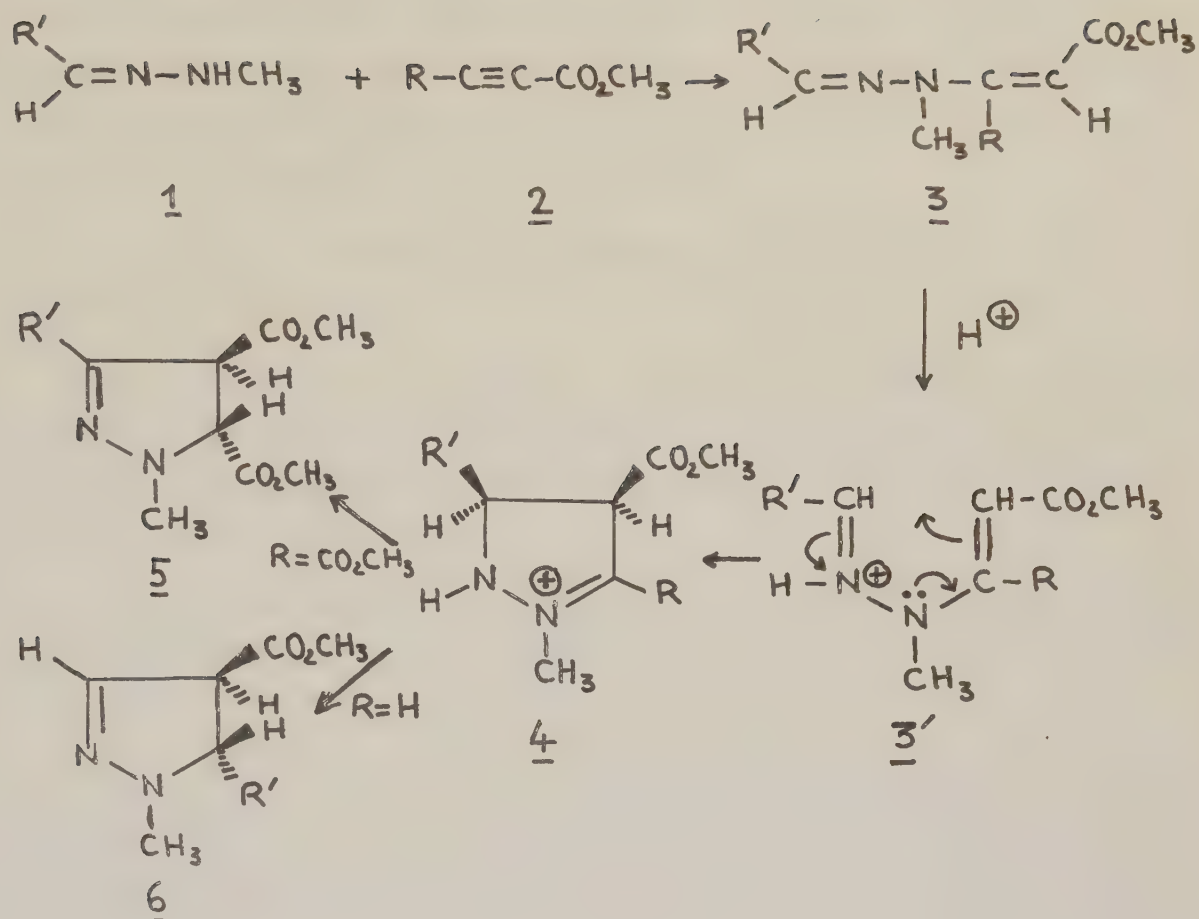


Schéma 1

Nous signalerons enfin quelques réactions effectuées avec d'autres triples liaisons activées et les N-méthylhydrazones d'aldéhydes qui n'ont pas donné les résultats espérés.

A - ADDITION DES N-METHYLHYDRAZONES D'ALDEHYDES SUR L'ACÉTYLENE DICARBOXYLATE DE METHYLE :

Les condensations sont effectuées à reflux dans le xylène.

L'introduction d'acide paratoluènesulfonique ne modifie pas les résultats obtenus.

Pour les N-méthylhydrazones d'aldéhydes étudiées (éthanal, propanal, butanal, benzaldéhyde), nous n'avons isolé que le composé correspondant

à la pyrazoline 5 et un faible pourcentage de méthyl-1 tricarbométhoxy-3,4,5 pyrazole 7 (environ 5 %). Nous proposons pour la formation du composé 7 un mécanisme semblable à celui décrit au chapitre suivant pour la formation de phényl-1 carbométhoxy-4 pyrazole à partir de l'action du propiolate de méthyle sur les N-phénylhydrazones d'aldéhydes.

Dans le tableau I, nous donnons les résultats obtenus ainsi que les spectres R.M.N. pris en solution dans le tétrachlorure de carbone.

Il est difficile d'après la valeur de la constante de couplage de 10 Hz des protons 4 et 5 dans la méthyl-1 phényl-3 dicarbométhoxy-4,5 pyrazoline-2 de déterminer sans ambiguïté une structure trans au niveau des groupements carbométhoxy.

Rappelons que dans le mécanisme proposé pour la cyclisation disrotatoire de l'hydrazone-ènehydrazine 3', le produit cinétique serait le dérivé cis (2).

Toutefois, du fait de l'isomérisation cis-trans des positions 4 et 5 des pyrazolines-2, soit par épimérisation du C₄ par passage à la pyrazoline-3 (3), soit par épimérisation du C₅ par l'ouverture 1-5 (4,5) ou l'ouverture 4-5 (5), les pyrazoline -2 s'équilibrent très rapidement en donnant la forme thermodynamiquement la plus stable, c'est-à-dire le dérivé trans (6,7).

B - ADDITION DE N-METHYLHYDRAZONES D'ALDEHYDES SUR LE PROPIOLATE DE METHYLE

Au cours de cette étude, nous avons constaté que la réaction de condensation d'une hydrazone sur le propiolate de méthyle peut, si celle-ci est effectuée en absence de trace d'acide, donner l'intermédiaire réactionnel hydrazino-ènehydrazine 3. Cette condensation s'effectue aussi bien à froid dans le tétrachlorure de carbone* qu'à reflux dans le xylène, pourvu

(*) Nous avons toutefois constaté que le composé 3 formé initialement se cyclise lentement à la température ambiante dans CCl₄, en raison de sa décomposition en acide chlorhydrique.

Tableau I

Addition de N- méthylhydrazones sur l'acétylène dicarboxylate de méthyle

N-méthyl hydrazones de : <u>1</u>	Pyrazoline <u>5</u> Rendement	R.M.N. (CCl ₄) <u>5</u> en ppm					
		N-CH ₃	R ₃	H ₄	H ₅	CO ₂ CH ₃ ₄	CO ₂ CH ₃ ₅
Ethanal <u>1a</u> R' = CH ₃ -	diméthyl-1,3 dicarbométhoxy-4,5 <u>5a</u> 60 %	2,83	1,90 (d) J = 1 Hz				3,77 **
Propanal <u>1b</u> R' = CH ₃ CH ₂ -	Méthyl-1-éthyl-3 dicarbométhoxy-4,5 <u>5b</u> 50 %	2,85	CH ₃ 1,10 (t) CH ₂ 2,25 (q) déformé J = 7 Hz J = 1 Hz	Multiplet centré vers 3,80 en partie caché par les			3,77 **
butanal <u>1c</u> R' = CH ₃ (CH ₂) ₂ -	Méthyl-1-propyl-3 dicarbométhoxy-4,5 <u>5c</u> 50 %	2,85	CH ₃ 0,93 (t) J = 7 Hz CH ₂ <u>β</u> 1,57 (m) CH ₂ <u>α</u> 2,17 t.déformé J = 7 Hz J = 1 Hz	CO ₂ CH ₃			3,78 **
Benzaldéhyde <u>1d</u> R' = C ₆ H ₅	Méthyl-1-phényl-3 dicarbométhoxy-4,5 <u>5d</u> 45 %	3,05	7,40 (m)	4,52 J = 10 Hz	4,10 J = 10 Hz	3,70	3,80

* La coïncidence des deux groupements carbométhoxy existant dans le tétrachlorure de carbone disparaît en solution benzénique ; dans ce cas, ils conduisent à deux pics situés à 3,37 et 3,40 ppm.

qu'on se trouve en l'absence de toute trace d'acide. Nous avons déjà signalé au chapitre précédent un composé analogue dans la condensation de la N-méthylhydrazone de la cyclopentanone sur le propiolate de méthyle. Les ènehydrazines connues jusqu'à là avaient été isolées, soit par addition d'une hydrazine trisubstituée sur un composé carbonylé (8), soit par addition d'une hydrazine disubstituée-1,2 sur des cétones possédant en β un groupe stabilisant cette structure (9).

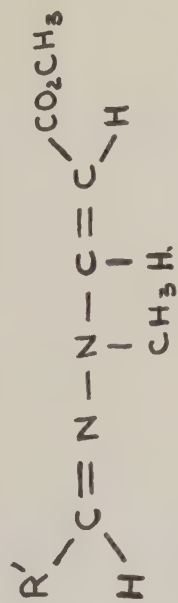
Les spectres R.M.N. de ces composés, donnés avec les rendements dans le tableau II, sont caractéristiques d'une structure 3 de forme trans au niveau de la double liaison éthylénique, ce qui est en accord avec les résultats de HERBIG (10) concernant l'addition des amines secondaires sur le propiolate de méthyle : la constante de couplage de 13,5 Hz du système AB correspond aux valeurs comprises entre 12,9 et 13,4 Hz données par HERBIG (10) ; de plus, les déplacements chimiques de ces protons éthyléniques 4,85 à 5,08 ppm et 7,65 à 7,82 ppm, qui résultent des effets mésomères et inductifs de la N fonction et du groupement ester, concordent avec les valeurs 4,44 à 4,85 ppm et 7,35 à 7,82 ppm données respectivement pour les protons en α et en β du groupement ester (10).

Il est intéressant de noter la différence intervenant au cours de la réaction de condensation d'une N-méthylhydrazone d'aldéhyde soit sur le propiolate de méthyle, soit sur l'acétylène dicarboxylate de méthyle : c'est seulement dans le premier cas qu'il est possible d'isoler l'intermédiaire hydrazino-ènehydrazine. Il est vraisemblable que dans le cas de l'acétylène dicarboxylate de méthyle, des facteurs stériques interviennent pour destabiliser une structure ouverte où, selon le mécanisme d'addition normale, les deux groupements esters sont en cis, et ceci en faveur d'un produit cyclique comportant les deux fonctions esters en position trans. De plus, il n'est pas exclu que l'introduction du deuxième groupement carbométhoxy n'augmente la réactivité de la double liaison éthylénique vis-à-vis de la cyclisation disrotatoire.

Cyclisation des dérivés hydrazone-ènehydrazines **3**

La cyclisation s'effectue avec un bon rendement en présence d'une trace d'acide paratoluène sulfonique, soit à froid dans le tétra-

Addition de N-méthylhydrazones d'aldéhydes sur le propiolate de méthyle sans trace d'acide



3

N-méthylhydrazone de :	Rendements en hydrazino-ène- hydrazine 3	R.M.N. dans 1e CCl ₄						
		R'	NCH ₃	CO ₂ CH ₃	H en α de CO ₂ CH ₃	H en β de CO ₂ CH ₃	J _{AB}	H en α de R'
Ethanal 1a-	3a R' = CH ₃ 75 %	1,98 (d) J = 6 Hz	3,07	3,62	4,87 (d)	7,67 (d)	13,5 Hz	6,92 (q) J = 6 Hz
Propanal 1b	3b R' = CH ₂ CH ₃ 70 %	CH ₃ 1,10 (t) CH ₂ 2,32 (m) JCH ₂ CH ₃ = 7 Hz	3,08	3,60	4,85 (d)	7,65 (d)	13,5 Hz	6,93 (t) J = 5 Hz
Butanal 1c	3c R' = (CH ₂) ₂ CH ₃ 70 %	CH ₃ 0,95 (t) J = 7 Hz CH ₂ β 1,50 (m) CH ₂ α 2,27 (m)	3,07	3,60	4,85 (d)	7,67 (d)	13,5 Hz	6,90 (t) J = 5 Hz
Benzaldéhyde 1d	3d R' = C ₆ H ₅ 50 %	7,45 (m)	3,27	3,67	5,08 (d)	7,82 (d)	13,5 Hz	masqué par le phényle

chlorure de carbone, soit à reflux dans le xylène. Notons toutefois que plusieurs essais ont été négatifs pour cycliser le dérivé 3d de l'aldéhyde benzoïque.

Pour en rendre compte, il est possible d'invoquer un facteur stérique au niveau du recouvrement des orbitales π lors de la cyclisation du type Woodward-Hoffmann car dans ce cas les deux groupements encombrants phényle et carbométhoxy doivent occuper une position en vis-à-vis (schéma 2)

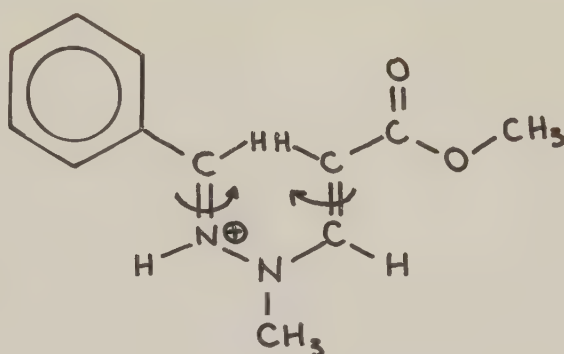


Schéma 2

Nous avons réuni dans le tableau III les rendements de la réaction de cyclisation par reflux dans le xylène, ainsi que les spectres R.M.N.

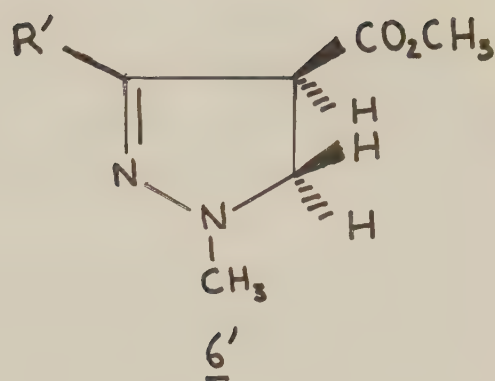
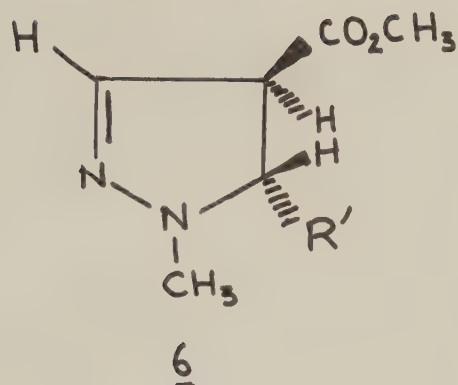
Notons que les pyrazoline-2 6 peuvent être directement obtenues à partir des N-méthylhydrazones d'aldéhydes et du propiolate de méthyle en présence d'une trace d'acide, l'isolement des hydrazone-ènehydrazines 3 n'étant possible qu'avec du propiolate de méthyle parfaitement exempt de trace d'acide.

Il ressort de l'examen des spectres R.M.N. des tableaux I et III que la cyclisation des dérivés hydrazone-ènehydrazines 3 dans le cas du propiolate de méthyle conduit à des méthyl-1 alkyl-5 carbométhoxy-4 pyrazoline-2 et non aux méthyl-1 alkyl-3 carbométhoxy-4 pyrazoline-2 6' attendues : présence d'un proton éthylénique, position et couplage du groupement alkyle en 5 avec le proton 5.

Cyclisation des hydrazones-ènehydrazines 3 par reflux dans le xylène

		R.M.N. dans 1e CCl4					
		N-CH3	CO2CH3	H3	H4	H5	R' 5
Hydrazone- ènehydrazine dérivant de	Pyrazoline-2 6 Rendement						
Ethanal 1a	6a Diméthyl-1,5 Carbométhoxy-4 pyrazoline-2 80 %	2,73	3,77	6,53 doublet mal résolu JH3H4 = 1 Hz	5 H4 = 3,4 JH4H5 = 13,5 Hz JH3H4 = 1 Hz	3,27 ppm multiplet centré à * 5 H5 = 3,1 JH4H5 = 13,5 Hz JH5R'5 = 6 Hz	1,32 (d) JH5R'5 = 6 Hz
Propanal 1b	6b Méthyl-1 éthyl-5 carbométhoxy-4 pyrazoline-2 70 %	2,77	3,73	6,42 doublet mal résolu JH3H4 = 1 Hz	multiplet centré à 3,33 ppm		CH3 0,90 (t) J = 7 Hz CH2 1,67 (m)
Butanal 1c	6c Méthyl-1 propyl-5 carbométhoxy-4 pyrazoline-2 70 %	2,77	3,75	6,43 doublet mal résolu JH3H4 = 1 Hz	multiplet centré à 3,33 ppm		multiplet cen- tré à 1,30 ppm

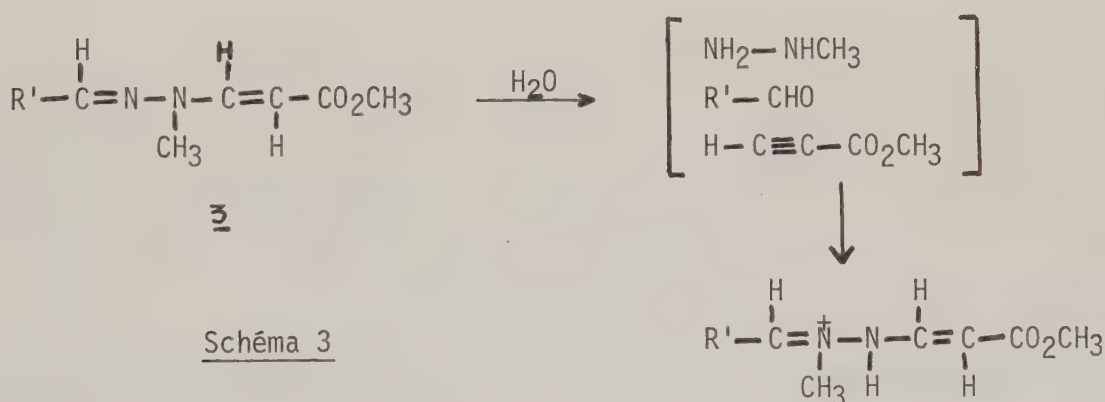
* Les déterminations de ces valeurs et leurs attributions ont été effectuées par double résonnance



Nous l'avons vérifié en effectuant la saponification suivie de la décarboxylation de la diméthyl-1,5 carbométhoxy-4 pyrazoline-2 6a, qui conduit à la diméthyl-1,5 pyrazoline-2 déjà décrite (1).

Nous avons émis plusieurs hypothèses sur la transposition du méthyle lié à l'azote lors de cette cyclisation.

1 - Cette migration serait due à une double hydrolyse de l'intermédiaire 3 libérant la méthylhydrazine, l'aldéhyde et le propiolate. La méthylhydrazine réagirait ensuite, soit sur le propiolate par l'azote non substitué, soit sur l'aldéhyde par le N-méthyle, cette addition étant suivie d'une deuxième condensation conduisant à l'intermédiaire hydrazone-ènehydrazine, isomère du précédent (schéma 3).



La cyclisation de ce nouvel intermédiaire conduirait effectivement à l'alkyl-5 pyrazoline-2. Cependant il semble raisonnable d'exclure un tel mécanisme car la cyclisation, effectuée avec un bon rendement et en

milieu anhydre, se fait sans que l'on puisse mettre en évidence la méthyl-1 pyrazolone-5 (11) (produit résultant de l'addition de la méthylhydrazine sur le propiolate de méthyle) et sans trace de diméthyl-1,5 pyrazoline-2 (1) (dûe à la double addition d'aldéhyde sur la méthylhydrazine).

2 - Les réactions de cyclisation sont effectuées en présence d'acide paratoluène-sulfonique. Or il est connu que son ester méthylque est un agent de méthylation pour les hétérocycles azotés (12). Nous pouvons donc envisager une N-déméthylation par l'acide paratoluène sulfonique du sel de pyrazolinium obtenu par cyclisation de l'hydrazone-ènehydrazine 3'. Ceci serait suivi d'une méthylation sur l'autre azote de la pyrazoline-2 (schéma 4).

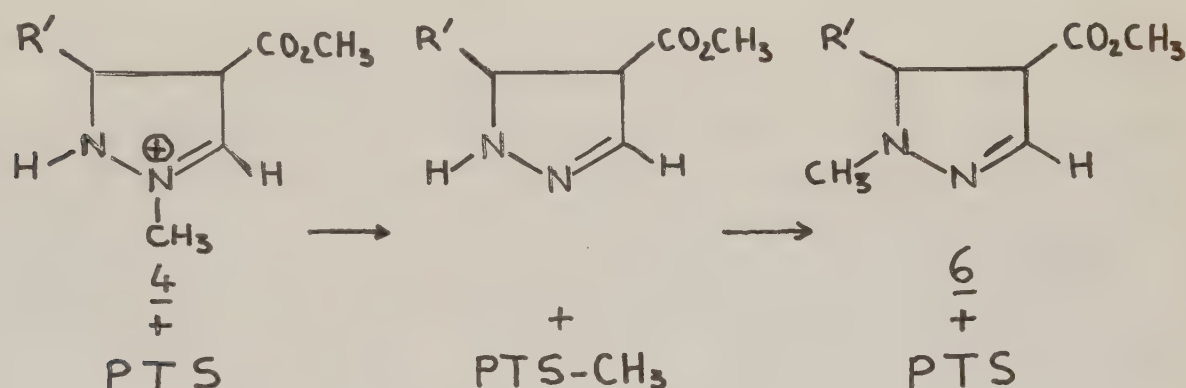


Schéma 4

Ce mécanisme doit cependant être exclu, car la cyclisation de l'intermédiaire 3 effectuée en présence d'acide chlorhydrique s'accompagne également de la transposition du N-méthyle. Or si l'ion chlorure peut être un agent de déméthylation, il est exclu que le chlorure de méthyle puisse être un réactif de méthylation.

3 - Une réaction entre deux molécules de sel de pyrazolinium 4 étant peu probable, nous suggérons un mécanisme intramoléculaire à partir du dérivé 4. Cette hypothèse présente d'autre part l'avantage de rendre compte de la transposition de la double liaison observée lors de l'addition d'une N-méthylhydrazone d'aldéhyde sur l'acétylène dicarboxylate de méthyle.

Le sel de pyrazolinium 4 présente un centre électrophile, le

carbone situé en α de l'azote porteur de la charge positive, et un centre nucléophile, l'azote non substitué. On peut donc supposer une attaque intramoléculaire (une réaction analogue a été décrite dans la condensation de la (diméthyl-1',2') hydrazino-2 méthyl-4 hydroxy-6 pyrimidine sur les composés carbonylés (13)) conduisant à un système bicyclique 4'. Ce système, très tendu, peut, suivant la nature du groupement R, suivre deux voies, ainsi que nous le montrons dans le schéma 5.

a - Le groupement R est électro-attracteur : cas du groupe carbométhoxy : la liaison $N-C \rightarrow (CO_2CH_3)$ est polarisée, d'où une possibilité de rupture accompagnée de l'arrachement d'un proton pour conduire à la pyrazoline-2 non transposée 5.

b - Le groupement R n'est pas électro-attracteur : (R = H, cas du propiolate de méthyle) : on peut alors envisager l'ouverture du système bicyclique tendu par arrachement du proton à caractère acide en α du groupe ester, accompagné de la rupture d'une liaison C-N. Ceci conduit à une vinyldiaziridine 4'' dont la cyclisation comparable à celle observée dans les vinyls-aziridines (14), conduit à la pyrazoline-2 du type 6.

Le mécanisme proposé pour la migration de la double liaison de la position 5 du sel de pyrazolinium 4 à la position 2 de la pyrazoline-2 5 fait intervenir la diaziridine bicyclique 4'.

On ne peut toutefois exclure la possibilité de passage direct 4 $\rightarrow$ 5 par prototropie, soit par l'intermédiaire d'une Δ^{-4} et Δ^{-3} pyrazoline, soit par celui d'un Δ^{-1} pyrazolinium (peu probable du fait du sens de polarisation de la liaison $C=N^+$ de 4).

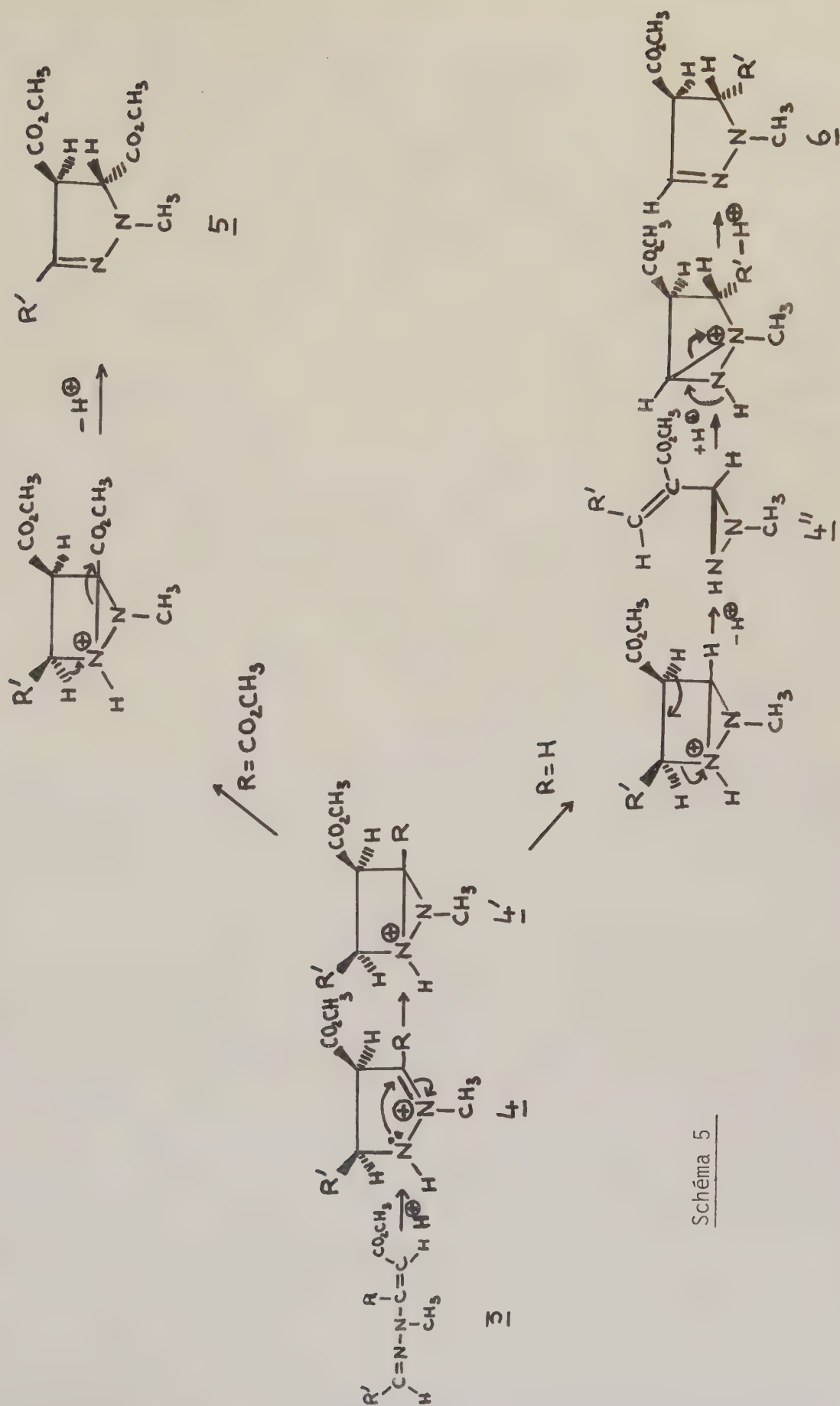
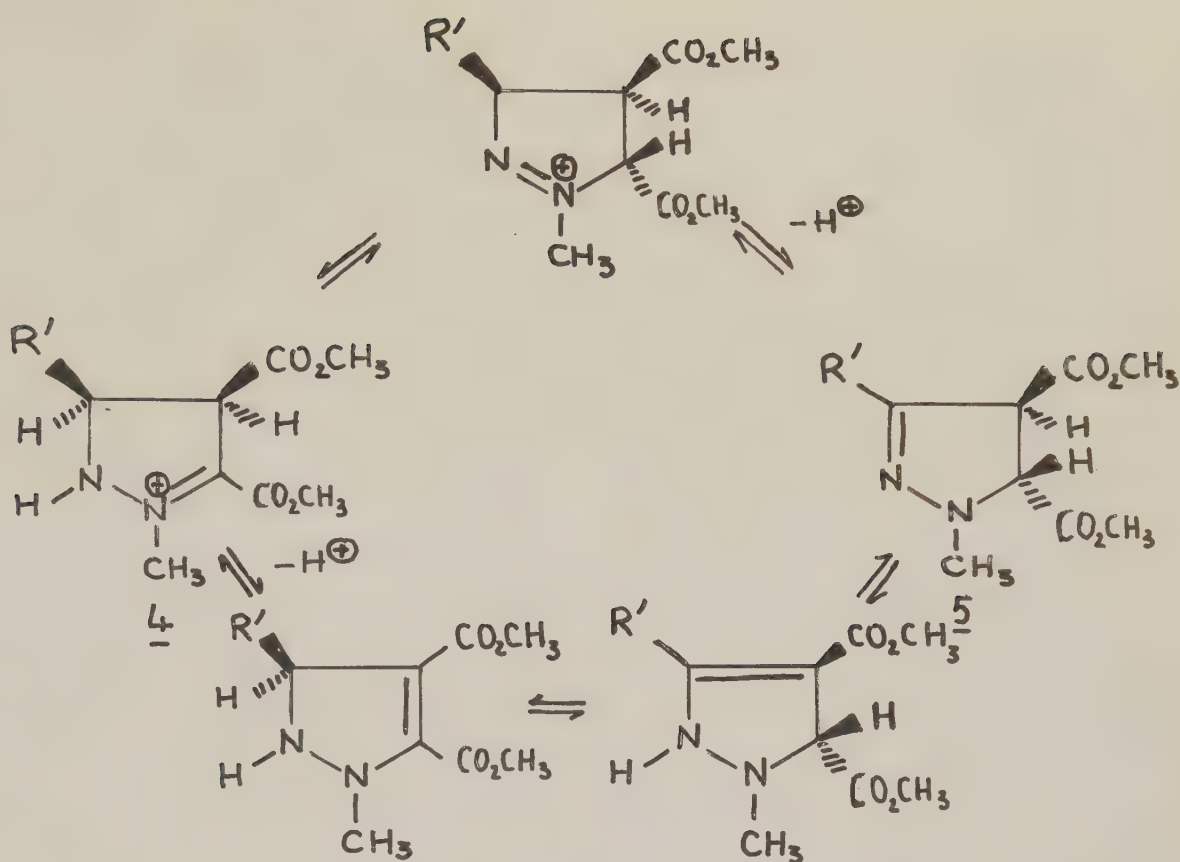
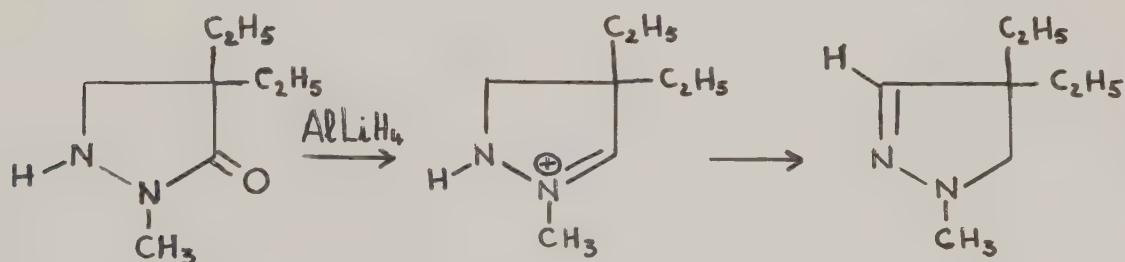


Schéma 5



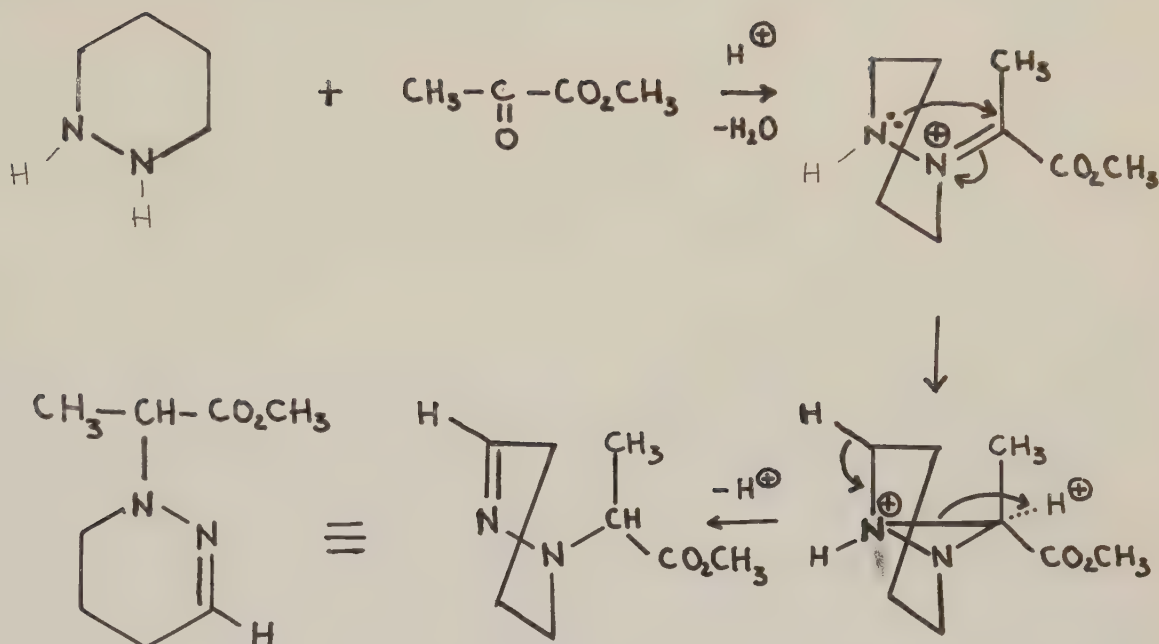
Afin de montrer la possibilité de migration n'utilisant pas la position 4 du sel de pyrazolinium 4 c'est-à-dire soit par l'intermédiaire d'une diaziridine bicyclique, soit par celui d'une Δ -1 pyrazoline, nous avons effectué les deux expériences suivantes :

1 - La méthyl-1 diéthyl-4,4 pyrazolidone-5 est réduite par l'hydruure de lithium aluminium ; le sel de méthyl-1 diéthyl-4,4 pyrazolinium-5 obtenu intermédiairement (15) se transposerait en méthyl-1 diéthyl-4,4 pyrazoline-2 sans intervention de la position 4 bloquée par les deux substituants éthyles :



Le spectre R.M.N. dans le deutéro chloroforme du produit brut de la réduction effectuée avec un rapport molaire hydrure-pyrazolidone de 1/2 montre que seulement 20 % du produit de départ est réduit en un mélange de méthyl-1 diéthyl-4,4 pyrazoline-2 et de méthyl-1 diéthyl-4,4 pyrazolidine (environ 50-50). La distillation de ce produit brut permet d'isoler le mélange de ces deux derniers composés. On a alors constaté que la méthyl-1 diéthyl-4,4 pyrazolidine s'oxyde spontanément à l'air en pyrazoline-2 au bout de quelques heures (disparition des signaux N-CH₃ et N-CH₂ à 2,50 ppm et 2,42-3,32 ppm de la pyrazolidine et amplification des signaux N-CH₃ ; N-CH₂ et H vinylique à 2,8 ppm ; 2,78 ppm et 6,5 ppm de la pyrazoline-2). Pour le vérifier, nous avons tenté de synthétiser la diéthyl-4,4 méthyl-1 pyrazolidine en condensant le dibromo-1,3 diéthyl-2,2 propane sur la méthylhydrazine selon le mode opératoire de KORNET (16). La condensation très lente a conduit au produit d'oxydation, la méthyl-1 diéthyl-4,4 pyrazoline-2. Dans la réduction, ce produit provient donc, soit de l'oxydation de la pyrazolidine, soit de la transposition du sel de pyrazolinium, soit des deux phénomènes simultanément. Pour trancher, nous avons effectué cette réduction en utilisant les couples AlLiH₄-D₂O et AlLiD₄-H₂O et examiné la pyrazoline-2 obtenue en R.M.N. dans l'acide trifluoroacétique dans lequel le groupe méthylène en position 5 donne un signal (3,64 ppm) distinct nettement de celui du N-CH₃ (3,37 ppm) : En effet, la pyrazoline-2 provenant de l'oxydation porterait en position 5 deux hydrogènes dans le premier cas et aucun dans le second alors que la pyrazoline-2 provenant de la transposition de la double liaison porterait en 5 un hydrogène dans les deux cas. On a ainsi montré que la pyrazoline-2 provient de l'oxydation de la pyrazolidine, l'intervention de la transposition n'étant pas clairement établie (apparition d'un pic de très faible intensité à 3,64 ppm dans le deuxième cas et intégration du pic à 3,64 ppm relativement au pic du proton vinylique à 7,85 ppm ne donnant pas tout à fait deux protons dans le premier cas).

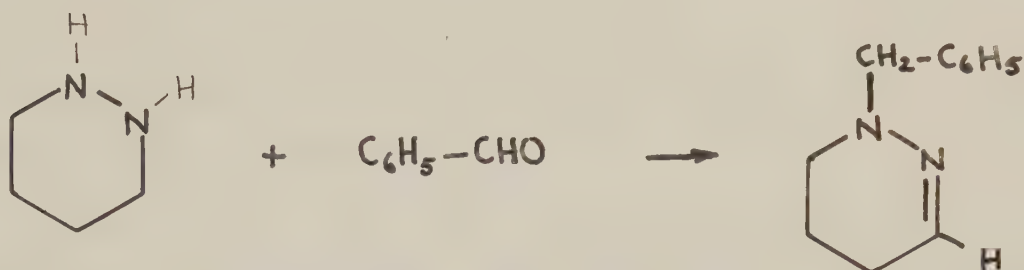
2 - Nous avons étudié la migration de la double liaison sur un produit ouvert, analogue au sel de pyrazolinium 4, obtenu en condensant le Pyruvate de méthyle sur la pipéridazine :



Cette condensation conduit effectivement avec un bon rendement (90 %) au dérivé de la tétrahydro-1,4,5,6 pyridazine écrit ci-dessus. Son spectre R.M.N. dans le CCl_4 est caractéristique de cette structure en accord avec les déplacements chimiques attribués par certains chercheurs (17) de notre laboratoire à quelques alkyles, aryles et non substituées 1,3 tétrahydro-1,4,5,6 pyridazines, qui ont montré que les protons de la position 6 résonnent à champ plus faible que ceux des positions 4 et 5 et que le proton vinylique de la position 3 résonne vers 6,6 ppm (dans CDCl_3) :

- H_3 : triplet déformé à 6,5 ppm présentant un couplage de 1,5 Hz avec les protons H_4 qui donnent un massif à 1,97 ppm avec les protons H_5 ; ce couplage est analogue à celui que nous avons observé pour les pyrazoline -2 6.
- H_6 : triplet déformé à 2,98 ppm dû aux couplages avec H_5 ($^3\text{J} = 5 \text{ Hz}$) et avec H_4 ($^4\text{J} = 1 \text{ Hz}$).
- Substituant de la position 1 : CH_3 1,33 ppm (d) et CH 3,76 ppm (q) $\text{J} = 7 \text{ Hz}$; CO_2CH_3 : 3,5 ppm (s).

La condensation du benzaldéhyde sur la pipéridazine a conduit de façon analogue à la benzyl-1 tétrahydro-1,4,5,6 pyridazine (rendement 30 %).



Signalons par contre que la condensation de la cyclohexanone sur la pipéridazine n'a pas conduit à un dérivé analogue de la tétrahydro-1,4,5,6 pyridazine (absence du proton vinylique à 6,5 ppm dans le spectre R.M.N. du produit brut). En effet, si la pipéridazine réagit comme une hydrazine dialkyl substituée -1,2 avec certains composés carbonylés, les produits de condensation seront des pyrroles ou des pyrazolines-3 (2). Il faut donc s'attendre à des orientations différentes selon le type de composés carbonylés utilisés.

Nous avons de plus essayé la synthèse de la tétraméthyl-3,3,6,6 pipéridazine afin de traper l'intermédiaire diaziridine. Malheureusement, la condensation du diméthyl-2,5 dibromo-2,5 hexane avec la diisobutyl-hydrazine (18) n'a pu être réalisée.

C - ADDITION DES N-METHYLHYDRAZONES D'ALDEHYDES SUR D'AUTRES TRIPLES LIAISONS ACTIVEES

Afin d'étudier l'effet des groupes fonctionnels fixés à la double liaison éthylénique des hyarazone-ènehydrazines 3, sur le mécanisme de leur cyclisation, nous avons tenté de condenser les N- méthylhydrazones d'aldéhydes sur d'autres triples liaisons activées : tétrolate d'éthyle, phénylacétylène, diéthylamino-acétylène. Malheureusement, ces condensations ont échoué, probablement parce que les triples liaisons n'étaient pas suffisamment activées par ces groupes fonctionnels.

Nous avons enfin tenté de condenser les N-méthylhydrazones d'aldéhydes et de cétones sur l'acide propiolique dans le xylène à reflux. Avec les N-méthylhydrazones de l'éthanal, du propanal et du butanal, les seuls produits obtenus sont les hydrazones de départ, les aldéhydes correspondants et les pyrazoline-2 provenant de leur condensation (1). Par contre, avec le benzaldéhyde, on a isolé avec un faible rendement (10 %) la méthyl-1 phényl-5 pyrazoline-2.

De même, avec les N-méthyl hydrazones de cétones, alors qu'avec les hydrazones de la diéthylcétone, méthylbenzylcétone et éthylbenzylcétone la réaction ne conduit qu'aux hydrazones de départ et aux cétones correspondantes, on obtient, avec le dérivé de la cyclohexanone, la méthyl-1 penta-méthylène-5,5 pyrazoline-2 déjà décrite (19), en faible rendement (15 %), alors que le produit normalement attendu était le méthyl-1 tétraméthylène-2,3 - carboxy-4 pyrrole (chapitre I).

Le comportement différent aussi bien de la N-méthylhydrazone de la cyclohexanone que du benzaldéhyde (pour ce dernier dérivé nous avons signalé l'échec de la cyclisation en pyrazoline), vis-à-vis de l'acide propiolique et du propiolate de méthyle, indique une décarboxylation au stade hydrazone-ènehydrazine et non à celui du produit final. En effet, seule cette hypothèse permet d'expliquer la cyclisation en pyrazolines dans le cas du benzaldéhyde et de la cyclohexanone (suppression de l'effet stérique lors du recouvrement des orbitales π).

Remarquons également que ces deux réactions s'accompagnent de la migration du N-méthyle, ce qui est en accord avec le mécanisme proposé.

- PARTIE EXPERIMENTALE -

Les spectres R.M.N. ont été enregistrés sur un appareil Varian T 60 de notre laboratoire ; les déplacements chimiques sont donnés en δ pour des solutions de concentration proche de 5 %.

Les points de fusion (non corrigés) ont été pris en capillaire.

Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Micro-analyse du C.N.R.S. : tous les produits décrits ont donné des analyses centésimales correctes.

A - Action des N-méthylhydrazones d'aldéhydes sur l'acétylène dicarboxylate de méthyle

0,025 mole de N-méthylhydrazone dans le xylène anhydre est ajoutée à la température ambiante et sous agitation à 0,025 mole d'acétylène dicarboxylate de méthyle dans le xylène anhydre. Le mélange est ensuite agité pendant deux heures à la température ambiante, puis il est porté à reflux pendant six heures. Après concentration, le résidu est distillé sous vide pour donner les pyrazolines 5a, 5b et 5c, la pyrazoline 5d étant directement précipitée au froid et recristallisée à partir d'un mélange d'éther-éther de pétrole. Dans tous les cas, on précipite de l'huile résiduaire, une faible quantité (environ 5 %) de méthyl-1 tricarbométhoxy-3,4,5 pyrazole. F = 101°C (éther-éther de pétrole).

<u>5a</u>	Eb _{0,2} = 98°C, 60 %	<u>5b</u>	Eb _{0,2} = 105°C, 50 %
<u>5c</u>	Eb _{0,2} = 110°C, 50 %	<u>5d</u>	F = 77-79°C (éther-éther de pétrole).

B - Action des N-méthylhydrazones d'aldéhydes sur le propiolate de méthyle

1 - Composés hydrazones-ènehydrazines 3

0,025 mole de N-méthylhydrazone dans le xylène anhydre est ajoutée à la température ambiante et sous agitation à 0,025 mole de propiolate de méthyle dans le xylène anhydre. Le mélange est ensuite agité pendant 4 heures, puis il est porté à reflux pendant 4 heures. Après concentration, les composés 3a, 3b, 3c sont distillés sous vide et le composé 3d, précipité au froid avec un mélange d'éther-éther de pétrole, est recristallisé dans ce solvant. Les composés 3a et 3b sont cristallisés au froid et recristallisés dans l'éther-éther de pétrole.

<u>3a</u>	Eb _{0,1} = 105°C	F = 82-84°C (éther-éther de pétrole)	75 %
<u>3b</u>	Eb _{0,1} = 110°C	F = 40-42°C (éther-éther de pétrole)	70 %
<u>3c</u>	Eb _{0,1} = 120°C	liquide	70 %
<u>3d</u>		F = 108-110°C (éther-éther de pétrole)	50 %.

2 - Pyrazoline-2 6

- Par reflux dans le xylène :

0,025 mole d'hydrazones-ènehydrazines 3 est mis à reflux dans le xylène en présence d'une trace d'acide paratoluène-sulfonique durant 4 heures. Après concentration, les pyrazolines 6a, 6b et 6c sont distillées sous vide.

<u>6a</u>	Eb _{0,1} = 65°C	80 %	<u>6b</u>	Eb _{0,1} = 75°C	70 %
<u>6c</u>	Eb _{0,1} = 80°C	70 %			

- A la température ambiante dans le tétrachlorure de carbone :

Des quantités équimoléculaires de propiolate de méthyle et de N-méthylhydrazones d'aldéhydes sont mises en solution dans le tétrachlorure de carbone en présence d'une trace d'acide paratoluène sulfonique dans un tube R.M.N. laissé à la température ambiante. La cyclisation de l'intermédiaire hydrazone-ènehydrazine est ainsi suivie par R.M.N.

- A reflux dans le xylène en présence de gaz chlorhydrique :

Même mode opératoire qu'avec l'acide paratoluène sulfonique, un peu d'acide chlorhydrique étant dissous dans la solution, avant reflux, par barbotage.

3 - Hydrolyse et décarboxylation de la diméthyl-1,5
carbométhoxy-4 pyrazoline-2 6a

1 g de pyrazoline 6a est mise à reflux 2 heures dans 3 g de soude, 10 cc d'eau et le minimum de méthanol. On laisse refroidir, acidifie à pH 1 avec HCl et extrait au chloroforme. On concentre. Le résidu est ensuite chauffé à 170°C dans un claisen : la diméthyl-1,5 pyrazoline-2 distille.

R.M.N. : CH=N 6,55 ppm (triplet déformé J = 1 Hz)

(CCl₄) NCH₃ 2,70 ppm (litt. 6,53-2,65 ppm)

CCH₃ 1,25 ppm (d) J = 7 Hz.

Picrate F = 105°C (EtOH) (litt. 114°C).

C - Action de N-méthylhydrazones d'aldéhydes sur le phénylacétylène, le
tétrolate d'éthyle et le méthyl-diéthyl aminoacétylène :

Ces réactions ont été effectuées dans les mêmes conditions qu'avec le propiolate de méthyle et l'acétylène dicarboxylate de méthyle.

Aucune condensation ou cyclisation n'a été observée.

D - Action des N-méthylhydrazones de la cyclohexanone et du benzaldéhyde
sur l'acide propiolique :

0,025 mole d'hydrazone dans le xylène anhydre est ajoutée à la température ambiante et sous agitation à 0,025 mole d'acide propiolique dans le xylène anhydre. Une huile rougeâtre se sépare. On chauffe ensuite

à reflux pendant 4 heures. Après concentration, le résidu est chromatographié sur colonne de silice avec un mélange éther-éther de pétrole pour éluant.

- Dérivé de la cyclohexanone :

On obtient 15 % de méthyl-1 pentaméthylène-5,5 pyrazoline-2 et 5 % d'octahydrocarbazole N-méthyle.

R.M.N. : CH=N 6,6 ppm (t) J = 2 Hz

CH₂ 2,55 ppm (d) J = 2 Hz

NCH₃ 2,8 ppm -(CH₂)₅- massif centré à 1,5 ppm.

Picrofonate F = 159-160°C (Litt. 160°C) (19).

(CHCl₃)

- Dérivé du benzaldéhyde :

On obtient 10 % de méthyl-1 phényl-5 pyrazoline-2.

R.M.N. : CH=N (t) 6,8 ppm J = 2 Hz NCH₃ 2,75 ppm

CH₂-CH multiplet centré à 2,85 ppm

C₆H₅ massif centré à 7,4 ppm

Picrate F = 127-9°C (éthanol).

E - Réduction de la méthyl-1 diéthyl-4,4 pyrazolidone-5 par l'hydrure de lithium-aluminium :

La méthyl-1 diéthyl-4,4 pyrazolidone-5 est préparée par condensation du chlorure de l'acide α, α' -diéthyl β -bromopropionique (20) avec la N-méthyl N'-acyl hydrazine (21) puis hydrolyse par l'acide chlorhydrique concentré selon le mode opératoire de BELLASIO et coll. (22).

A 3,2 g (21 mm) de méthyl-1 diéthyl-4,4 pyrazolidone-5 dans 50 cm³ de THF anhydre on ajoute 0,5 g (12 mm) de LiAlH₄ en suspension dans 50 cm³ de THF anhydre. On porte à reflux 40 heures. Ensuite on ajoute 1 cm³ d'eau, filtre la solution, sèche sur sulfate de sodium et distille à la pression atmosphérique le THF. L'huile résiduaire est distillée sous vide : la

première fraction ($E_{b50} = 50-80^{\circ}\text{C}$) est constituée par le mélange méthyl-1 diéthyl-4,4 pyrazolidine et pyrazoline-2, la deuxième ($E_{b0,2} = 95-100^{\circ}\text{C}$) par le produit de départ.

- Méthyl-1 diéthyl-4,4 pyrazoline-2 selon le mode opératoire de KORNET (15) :

On porte à reflux durant 15 jours une solution de 16 g (0,35 m) de méthylhydrazine et de 45 g (0,175 m) de dibromo-1,3 diéthyl-2,2 propane dans 50 cm³ d'éthanol 98 % (Au bout d'une semaine on rajoute 8 g de méthylhydrazine). On obtient alors deux phases qu'on décante. La phase dense contient du bromhydrate de méthylhydrazine qu'on cristallise. La phase supérieure est distillée tout d'abord à la pression atmosphérique pour chasser l'éthanol, puis sous vide pour obtenir 16 g de méthyl-1 diéthyl-4,4 pyrazoline-2 ($E_{b20} = 90^{\circ}\text{C}$).

Le résidu du claisen est constitué par le dibromo-1,3 diéthyl-2,2 propane qui n'a pas réagi.

F - Condensation du pyruvate de méthyle, du benzaldéhyde et de la cyclohexanone sur la pipéridazine :

On porte à reflux durant 6 heures un mélange équimolaire de pipéridazine (18) et de composé carbonylé dans le xylène en présence d'une trace de P.T.S. dans un ballon muni d'une trappe à eau de DEAN-STARK. Le xylène est ensuite chassé sous vide.

- pyruvate de méthyle et benzaldéhyde :

Le produit brut est distillé sous vide. On obtient 90 % de tétrahydro-1,4,5,6- (α -propionate de méthyle)-1 pyridazine ($E_{b0,1} = 91^{\circ}\text{C}$) et 30 % de tétrahydro-1,4,5,6- benzyl-1 pyridazine ($E_{b0,1} = 115-120^{\circ}\text{C}$; R.M.N. : massif centré à 1,92 ppm (4H), triplet déformé 2,62 ppm $J = 5$ Hz et $J = 1$ Hz (2H), singulet à 4,12 ppm (2H), triplet à 6,55 ppm $J = 1,5$ Hz (1H), singulet à 7,27 ppm (5H).

- Cyclohexanone :

Le produit brut est examiné en R.M.N. : on constate l'absence du proton vinylique à 6,5 ppm.

BIBLIOGRAPHIE

1. N. RABJOHN et K.B. SLOAN, J. Heterocyclic chem., 1969, 6, 187.
 2. J.P. CHAPELLE, J. ELGUERO, R. JACQUIER et G. TARRAGO, Bull. Soc. chim., 1970, p. 3147.
 3. J. ELGUERO, R. JACQUIER et C. MARZIN, Bull. Soc. chim., 1970, p. 4119.
 4. G. LE HETET, Thèse, Rennes, 1970.
 5. L. PAPPALARDO, Thèse, Montpellier, 1971.
 6. G. COISPEAU, J. ELGUERO, R. JACQUIER et D. TIZANE, Bull. Soc. chim., 1970, p. 1581.
 7. J. ELGUERO, R. JACQUIER et D. TIZANE, Tetrahedron, 1971, 27, 123.
 8. J.P. CHAPELLE, J. ELGUERO, R. JACQUIER et G. TARRAGO, Bull. Soc. chim. 1970, p. 3145.
 9. W. SUCROW, Chimia, 1969, 23, 36.
 10. K. HERBIG, R. HUISGEN et H. HUBER, Chem. Ber., 1966, 99, 2546.
 11. F. LINGENS, H. SCHNEIDER-BERNLOHR, Annalen, 1965, 686, 134.
 12. C.A. ROJAHN, J. Prakt. chem., 1922, 55, 2959.
 13. E. HENRY, Thèse, Montpellier, 1973.
 14. R.S. ATKINSON et C.W. REES, J. chem. Soc. (C), 1969, p. 778.
 15. P. BOUCHET, J. ELGUERO et R. JACQUIER, Tetrahedron, 1966, 22, 2461.
 16. M.J. KORNET, J. Pharm. Sci., 1967, 56, 963.
 17. J.L. AUBAGNAC, J. ELGUERO, R. JACQUIER et R. ROBERT, Bull. Soc. chim., 1972, p. 2859.
 18. H. STETTER et H. SPANGENBERGER, Chem. Ber., 1958, 91, 1982.
 19. I.I. GRANDBERG, A.N. KOST et A.P. TARENTYEV, J. gen. chem. (U.R.S.S.), 1956, 26, 3839.
 20. B.J.R. NICOLAUS, L. MARIANI et E. TESTA, Helv. chim. Acta, 1961, 44, 1076.
 21. R.L. HINMAN et D. FULTON, J. Amer. chem. Soc., 1958, 80, 1895.
 22. E. BELLASIO, A. RIPAMONTI et E. TESTA, Gazz. chim. Ital., 1968, 98, 3.
-

CHAPITRE III

CONDENSATION DE N-ARYLHYDRAZONES D'ALDEHYDES

SUR LE PROPIOLATE DE METHYLE :

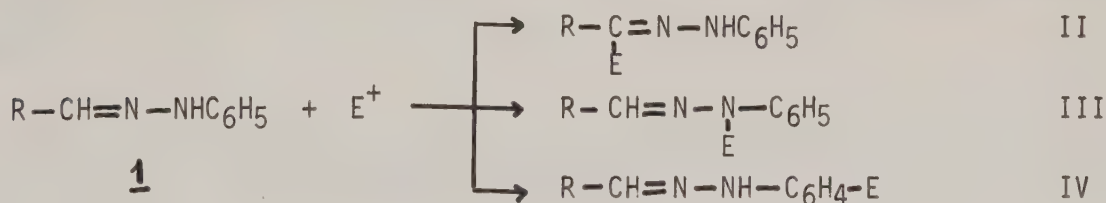
SYNTHESE DE CARBOMETHOXY-PYRAZOLINE-2

ET DE CARBOMETHOXY-PYRAZOLES

Le mécanisme que nous avons proposé au chapitre précédent pour la formation de pyrazoline-2 à partir du propiolate de méthyle et de N-méthylhydrazones d'aldéhydes, fait intervenir comme intermédiaires réactionnels une bicyclodiaziridine et une vinyl diaziridine. L'utilisation dans cette réaction d'une hydrazone d'aldéhyde dont l'azote sp^3 serait nettement moins basique qu'en série N-méthyle, pourrait permettre d'isoler ces intermédiaires. Nous avons ainsi été amenés à l'étude de la réactivité des arylhydrazones d'aldéhydes vis-à-vis du propiolate de méthyle.

1 - Généralités sur les arylhydrazones d'aldéhydes comme réactifs nucléophiles.

Une arylhydrazone d'aldéhyde peut être considérée vis-à-vis des substitutions électrophiles comme un nucléophile à trois centres (1) :



Ainsi les substitutions électrophiles des arylidènes arylhydrazones - nitration (2), bromation (3), nitrosation (4) - ou l'attaque par des réactifs tels que l'ion diazonium (5), le tétracyanoéthylène (6) et l'azodicarboxylate d'éthyle (7), peuvent intervenir soit sur le carbone

méthynique (II), soit sur l'azote amino (III), soit sur les positions para et ortho du cycle phénylhydrazine (IV).

Toutefois, il y a peu d'exemples de réactions d'arylhydrazones d'aldéhydes sur les esters acétyléniques. MUSANTE et coll. (8) ont obtenu le triphényl-1,3,5 carbéthoxy-4 pyrazole par addition de la phénylhydrazone du benzaldéhyde sur le phényl-propiolate d'éthyle et le diphenyl-1,5 para-nitrophényl-3 carbéthoxy-4 pyrazole avec la phénylhydrazone du paranitro-benzaldéhyde. La structure des pyrazoles obtenus a été déterminée par synthèse à partir des arylhydrazones utilisées et du β -cétoester correspondant au phényl-propiolate d'éthyle, le benzoylacétate d'éthyle (9).

Récemment, GEORGE et coll. (10) ont isolé, dans la condensation de la phénylhydrazone du benzaldéhyde [et de quelques uns de ses dérivés] sur l'acétylène dicarboxylate de méthyle la diphenyl-1,3 dicarbométhoxy-4,5 pyrazoline-2, le pyrazole correspondant et le phényl-1 tricarbométhoxy-3,4,5 pyrazole.

En accord avec le produit d'addition de structure énamine maléate de la phénylhydrazone de la benzylméthyl-cétone et de l'acétylène dicarboxylate de méthyle (10), une attaque nucléophile de l'azote sp^3 de l'hydrazone est proposée pour la formation de la pyrazoline-2, oxydée ensuite en pyrazole. Toutefois, une attaque nucléophile du carbone méthynique, non envisagée par ces auteurs, conduirait au même résultat. Pour la formation du phényl-1 tricarbométhoxy-3,4,5 pyrazole, GEORGE et coll. proposent une addition du type DIELS-ALDER du pyrazole sur l'acétylène dicarboxylate de méthyle suivie d'une réaction du type retro DIELS-ALDER [un mécanisme analogue a été décrit pour les oxazoles (11)].

2 - Addition des N-arylhydrazones d'aldéhydes sur le propiolate de méthyle :

Nous avons effectué la condensation des arylhydrazones d'aldéhydes sur le propiolate de méthyle à reflux dans le xylène anhydre, soit en présence d'une trace de PTS, soit sans catalyse acide, et à la température ambiante dans le tétrachlorure de carbone.

A) Condensation acidocatalysée par reflux dans le xylène :

En présence d'une catalyse acide, la réaction conduit de façon prépondérante aux aryl-1 carbométhoxy-5 pyrazoline-2 substituées en 3 4', accompagnées d'une trace du produit d'oxydation correspondant 5', et à de faibles proportions d'aryl-1 carbométhoxy-4 pyrazoles substitués en 3 5 et de pyrazoles phényl-1 carbométhoxy-4 9, phényl-1 carbométhoxy-5 11, phényl-1 dicarbométhoxy-3,5 8.

Ces divers composés ont été séparés par chromatographie sur colonne : l'obtention des pyrazoline-2 n'est possible que sur silice ; en effet, sur alumine, soit elles s'oxydent en pyrazoles, soit elles se décomposent. Dans le cas de la phénylhydrazone du pivalaldéhyde, on observe même une oxydation sur silice, ce qui n'a pas permis d'isoler la pyrazoline-2 correspondante pure.

Dans le tableau I sont réunis les rendements de ces divers composés et les pourcentages d'arylhydrazones n'ayant pas réagi. Les pyrazoline-2 obtenues sont facilement oxydées en pyrazoles en présence de chloranil.

B) Condensation à reflux dans le xylène sans trace de PTS :

Sauf dans le cas de la phénylhydrazone du benzaldéhyde 1e et de la paranitrophénylhydrazone de l'éthanal 1g, la condensation conduit de façon prépondérante aux pyrazoles non substitués par le groupe R, c'est à dire aux pyrazoles aryl-1 dicarbométhoxy-3,5 8, phényl-1 carbométhoxy-5 11, phényl-1 dicarbométhoxy-4,5 10 (tableau II).

Par commodité pour la séparation des aryl-1 carbométhoxy-pyrazoles 8, 11 et 10, les chromatographies ont été effectuées sur alumine : les pyrazoline-2 n'ont donc pas été isolées (soit dégradées soit oxydées en pyrazoles).

Signalons que lorsque la réaction est effectuée avec un rapport hydrazone : propiolate de méthyle de 1/2,5, le rendement en pyrazole 8 est doublé (expérience effectuée dans le cas 1a).

TABLEAU I

Addition acidocatalysée par reflux dans le xylène
(24 h.) d'arylhydrazones d'aldéhydes sur le propiolate de méthyle

<u>1</u> N-arylhydrazones RCH=N-NHAr de	<u>4'</u>	<u>5'</u>	<u>5</u>	<u>9</u> F = 131-2	<u>11</u> F = 63-4	<u>8</u> F = 127-8	<u>1</u>
<u>1a</u> Ethanal R = CH ₃ Ar = C ₆ H ₅	F = 83-4 60 %		F = 71-2 15 %	5 %			
<u>1b</u> Propanal R = CH ₂ CH ₃ Ar = C ₆ H ₅	F = 44-5 50 %		1 % ^a	10 %	5 %	5 %	
<u>1c</u> Butanal R = CH ₂ CH ₂ CH ₃ Ar = C ₆ H ₅	F = 55-6 45 %		F = 90-1 1 %	10 %	5 %	1 %	
<u>1d</u> Pivalaldéhyde R = tBu Ar = C ₆ H ₅	50 % ^b	5 % ^b		5 %	5 %		
<u>1e</u> Benzaldéhyde R = C ₆ H ₅ Ar = C ₆ H ₅	10 % ^b		5 % ^b F = 107-8				50 %
<u>1f</u> Ethanal R = CH ₃ Ar = pCH ₃ C ₆ H ₄	F = 72-3 50 %						
<u>1g</u> Ethanal R = CH ₃ Ar = pNO ₂ C ₆ H ₄	F = 110-1 10 %	2 % ^a	F = 210-1 2 %				50 %

a) non isolé ; décelé par spectre R.M.N. du produit brut.

b) produits obtenus en mélange (4'd et 5'd ; 4'e et 5e) ; dans la série d cela est dû à l'oxydation partielle de 4'd en 5'd au cours de la chromatographie sur silice. Lorsqu'on effectue la chromatographie sur alumine, les pyrazoles 5'e provenant de l'oxydation de 4'e et 5e sont obtenus purs.

TABLEAU II

Addition sans acidocatalyse par reflux dans le xylène (48 h.)
d'arylhydrazones d'aldéhydes sur le propiolate de méthyle

Arylhydrazones <u>1</u> R Ar		a <u>5'</u> <u>4'</u> <u>5'</u>		<u>5</u>	<u>8</u> F = 127-8	b <u>10</u> F = 65-6	<u>11</u> F = 63-4	<u>1</u>
CH ₃	<u>1a</u> C ₆ H ₅	10 % F = 58-9 25 % 75 %			20 %	5 %	5 %	
CH ₂ CH ₃	<u>1b</u> C ₆ H ₅	c			20 %	5 %	20 %	
CH ₂ CH ₂ CH ₃	<u>1c</u> C ₆ H ₅	c			15 %	5 %	15 %	
t.Bu	<u>1d</u> C ₆ H ₅	d 0 % 95 % 5 %			30 %	2 %	20 %	
C ₆ H ₅	<u>1e</u> C ₆ H ₅	20 % F = 115-6 25 % 75 %			2 %			45 %
CH ₃	<u>1f</u> pCH ₃ C ₆ H ₄	10 % F = 69-70 50 % 50 %			8f F = 135-6 20 %			
CH ₃	<u>1g</u> pNO ₂ C ₆ H ₄	20 % F = 148-9 50 % 50 %	1 %		8g F = 153-4 1 %			40 %

- a) Le nombre du haut indique le rendement en pyrazole 5' obtenu, les nombres du bas le pourcentage relatif dans le produit brut de 4' et 5' déterminé par R.M.N.
- b) Ce produit a été obtenu pur en chromatographiant sur alumine les fractions le contenant, obtenues dans chaque cas a, b, c et d, qu'on a réunies.
- c) Ces produits (dételés dans le produit brut R.M.N. dans une proportion voisine de 5 %) n'ont pu être purifiés.
- d) Le spectre R.M.N. du produit brut présente une proportion d'environ 20 % pour 4'd qui a donc été décomposé au cours de la chromatographie sur alumine.

C) Condensation à la température ambiante dans CCl_4 :

Les arylhydrazones décrites sont mises en solution à la température ambiante avec un fort excès de propiolate de méthyle dans le CCl_4 en tube R.M.N. : la formation des pyrazoline-2 4' et des aryl-1 R-3 carbométhoxy-4 pyrazoles 5 est suivie par l'apparition du quartet de 4' situé vers 4,5 ppm et du proton 5 de 5 situé vers 8,3 ppm, les signaux de la partie R des arylhydrazones étant remplacés progressivement par ceux du substituant R-3 des composés 4' et 5. Les aryl-1 carbométhoxy-pyrazoles 9, 11, 8 ne sont pas formés.

Les résultats obtenus après 20 jours sont indiqués dans le tableau III.

Indiquons toutefois, qu'après seulement trois jours de réaction, 25 % de paratolyl-1 méthyl-3 carbométhoxy-5 pyrazoline-2 4'f sont formés alors que dans le cas des phénylhydrazones du propanal et du butanal, les composés 4'b et 4'c ne sont pas encore décelés.

En outre, dans les expériences A et B, nous avons isolé pour les hydrazones 1a et 1f, une faible quantité (1 %) de phénylhydrazone (respectivement paratolylhydrazone) du β -acétyl-acrylate de méthyle.

Les structures des pyrazoles 8, 9, 10, 11 et du phényl-1 méthyl-3 carbométhoxy-4 pyrazole 5a ont été établies sur la base de leurs spectres R.M.N. (tableaux IV et V) et par saponification en acides correspondant connus. Celle du phényl-1 méthyl-3 carbométhoxy-5 pyrazole 5'a a été démontrée par synthèse directe à partir de l'acétylpyruvate de méthyle et de la phénylhydrazine.

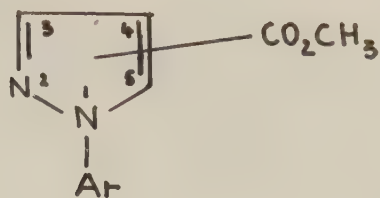
Les pyrazoles phényl-1 méthyl-3 carbométhoxy-4 et phényl-1 méthyl-3 carbométhoxy-5 ont pu être différenciés par leurs spectres R.M.N.

TABLEAU III

Addition à la température ambiante dans CCl₄
d'arylhydrazones sur le propiolate de méthyle après 20 jours

Arylhydrazone <u>1</u> R Ar	Pourcentages relatifs déterminés par R.M.N. de :		
	Pyrazoline-2 <u>4'</u>	Pyrazoles <u>5</u>	Arylhydrazone de départ <u>1</u>
CH ₃ <u>1 a</u> C ₆ H ₅		100 %	
CH ₂ CH ₃ <u>1 b</u> C ₆ H ₅	80 %	20 %	
(CH ₂) ₂ CH ₃ - <u>1 c</u> C ₆ H ₅	80 %	20 %	
t.Bu <u>1 d</u> C ₆ H ₅			100 %
C ₆ H ₅ <u>1 e</u> C ₆ H ₅		1 %	99 %
CH ₃ <u>1 f</u> pCH ₃ C ₆ H ₄	100 %		
CH ₃ <u>1 g</u> pNO ₂ C ₆ H ₄			100 %

TABLEAU IV

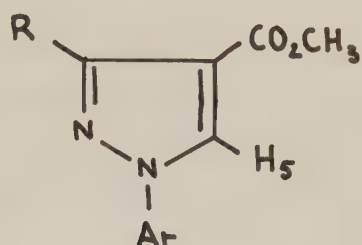
Spectres R.M.N. des aryl-1 carbométhoxy-pyrazoles dans CCl_4 

Aryl-1 carbométhoxy- pyrazole	H3	H4	H5	CO_2CH_3 3	CO_2CH_3 4	CO_2CH_3 5	Ar
CO_2CH_3 3,5 C_6H_5 1 <u>8</u>		7,47(s)		3,78(s)		3,90(s)	7,47(s)
CO_2CH_3 4,5 C_6H_5 1 <u>10</u>	7,94(s)				3,87(s)	3,87(s)	7,50(s)
CO_2CH_3 4 C_6H_5 1 <u>9</u>	7,96(s)		8,39(s)		3,83(s)		massif centré à 7,55
CO_2CH_3 5 C_6H_5 1 <u>11</u>	7,58(d) J = 2Hz	6,92(d) J = 2Hz				3,90(s)	7,42(s)
<u>8f</u> CO_2CH_3 3,5 $\text{pCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ 1		7,42(s)		3,78(s)		3,90(s)	AA'A''A''' 7,30(s) CH_3 2,45(s)
<u>8g</u> ^a CO_2CH_3 3,5 $\text{pNO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ 1		7,60(s)		3,88(s)		4,00(d)	b H méta 7,66 H ortho 8,37 J _o = 9 Hz J _m = 2 Hz J _p = 0 Hz

a) dans CDCl_3 .

b) par rapport au groupe nitro.

TABLEAU V

Spectres R.M.N. des aryl-1 R-3 carbométhoxy-4 pyrazoles 5 dans le CCl_4 

Pyrazole <u>5</u> R Ar	R	CO_2CH_3	H_5	Ar
<u>5a</u> CH_3 C_6H_5	2,5(s)	3,77(s)	8,25(s)	massif centré à 7,45
<u>5b</u> CH_3CH_2 C_6H_5	non isolé			
<u>5c</u> $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ C_6H_5	CH_3 1,0 (t) b $\text{CH}_2\beta$ 1,73 (m) $\text{CH}_2\alpha$ 2,90 (t) $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7 \text{ Hz}$ $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 7,5 \text{ Hz}$	3,80(s)	8,28(s)	massif centré à 7,50
<u>5d</u> t.Bu C_6H_5				
<u>5e</u> C_6H_5 C_6H_5	Massif centré à 7,40	3,74(s)	8,36(s)	massif centré à 7,40
<u>5f</u> CH_3 $\text{pCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$				
<u>5g</u> CH_3 $\text{pNO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	2,60(s)	3,92(s)	8,47(s)	^c H méta 7,88 H ortho 8,39 $J_o = 9,5 \text{ Hz}$ $J_m = 2 \text{ Hz}$ $J_p = 0 \text{ Hz}$

a) dans CDCl_3

b) (m) : multiplet centré à

c) : par rapport au groupe nitro.

dans CCl_4 . En effet, le proton 5 du dérivé carbométhoxy-4 résonne à champs nettement plus faibles (8,25 ppm) que le proton 4 du dérivé carbométhoxy-5 (6,70 ppm).

De plus, le groupe N-phényle du dérivé carbométhoxy-4 donne un massif complexe ; par contre, le dérivé carbométhoxy-5 donne un singulet en raison de la torsion de la liaison N-aryle par encombrement stérique entre le groupe carbométhoxy en 5 et les protons en ortho du noyau aryle (12).

Cela explique aussi dans le cas g la plus grande différence entre les déplacements chimiques des protons aryliques en ortho et méta du groupe nitro dans 5'g ($\Delta\delta = 0,67$ ppm) que dans 5g ($\Delta\delta = 0,51$ ppm)(12).

Nous avons donc pu identifier facilement sur la base de ces deux critères, les autres aryl-1 carbométhoxy-4 ou 5 pyrazoles substitués en 3 par R 5 et 5' (spectres R.M.N. dans les tableaux V et VI).

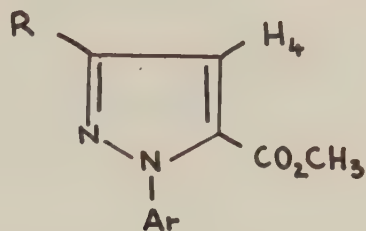
La structure des pyrazoline-2 est établie sur la base de celle des pyrazoles auxquels elles conduisent par oxydation.

Leurs spectres R.M.N. (tableau VII) se caractérisent par la présence d'un système ABX formé de deux quartets nettement distincts pour 4'd et 4'e, la partie AB étant compliquée par le couplage ($J = 1$ Hz) avec les protons en α de la double liaison $\text{C}=\text{N}$ dans les autres cas ; le phényle se présente sous la forme d'un massif.

Quant à la phénylhydrazone (respectivement paratolyl hydrazone) du β -acétylacrylate de méthyle isolée dans les cas 1a et 1f, nous lui attribuons une configuration syn-trans^{*}

(*) ici et dans la suite du texte, nous attribuons la dénomination syn à l'isomère ayant le substituant le moins volumineux et l'azote sp^3 de l'arylhydrazone en vis-à-vis.

TABLEAU VI

Spectres R.M.N. des aryl-1 R-3 carbométhoxy-5 pyrazoles 5' dans CCl_4 

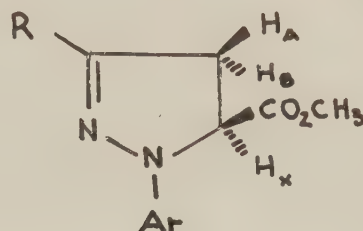
Pyrazole <u>5'</u> R Ar	R	CO_2CH_3	H_4	Ar
CH_3 <u>5'a</u> C_6H_5	2,3(s)	3,78(s)	6,70(s)	7,37(s)
CH_3CH_2 <u>5'b</u> C_6H_5	CH_3 1,27(t) CH_2 2,68(q) $J = 7,5 \text{ Hz}$	3,72(s)	6,73(s)	7,37(s)
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ <u>5'c</u> C_6H_5	CH_3 1,0(t) b CH_2 β 1,72(m) CH_2 α 2,64(t) $J_{\text{CH}_3\text{CH}_2} = 7 \text{ Hz}$ $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 7,5 \text{ Hz}$	3,73(s)	6,75(s)	7,42(s)
t.Bu <u>5'd</u> C_6H_5	1,33(s)	3,72(s)	6,78(s)	7,38(s)
C_6H_5 <u>5'e</u> C_6H_5	massif centré à 7,35 3Ho et p 7,83 2Hm	3,78(s)	7,27(s)	7,45(s)
CH_3 <u>5'f</u> $\text{pCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	2,32(s)	3,76(s)	6,70(s)	7,24(s) CH_3 2,44(s)
a <u>5'g</u> CH_3 $\text{pNO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	2,38(s)	3,84(s)	6,90(s)	c H méta 7,63 H ortho 8,30 $J_o = 9 \text{ Hz}$ $J_m = 2 \text{ Hz}$ $J_p = 0 \text{ Hz}$

a) dans CDCl_3 .

b) multiplet centré à

c) par rapport au groupe nitro.

TABLEAU VII

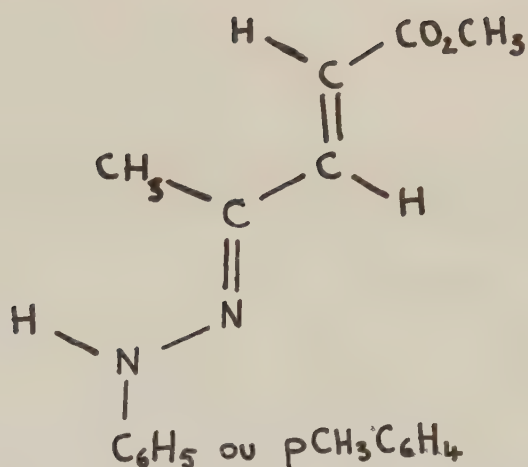
Spectres R.M.N. dans CCl_4 des aryl-1 R-3 carbométhoxy-5 pyrazoline-2 4'

Pyrazoline-2 <u>4'</u>		R	H _x quartet centré à	H _A B b quartet centré à	CO ₂ CH ₃	Ar
R	Ar					
CH ₃	<u>4'a</u> C ₆ H ₅	2,00(t) J = 1 Hz	4,45	2,99	3,67(s)	massif cen- tré à 7,00
CH ₃ CH ₂	<u>4'b</u> C ₆ H ₅	CH ₃ - 1,17(t) CH ₂ - 2,34 Quadruplet déformé J = 1 Hz J = 7,5 Hz	4,45	2,98	3,67(s)	"
CH ₃ CH ₂ CH ₂	<u>4'c</u> C ₆ H ₅	CH ₃ - 0,97(t) CH ₂ β 1,62(m) ^c CH ₂ α 2,28 t déformé J = 1 Hz J _{CH₃CH₂} = 7 Hz J _{CH₂CH₂} = 7 Hz	4,45	2,97	3,65(s)	"
t.Bu	<u>4'd</u> C ₆ H ₅	1,16(s)	4,41	2,99	3,60(s)	"
C ₆ H ₅	<u>4'e</u> C ₆ H ₅	massif centré à 7,4	4,66	3,39	3,67(s)	massif centré à 7,4
CH ₃	<u>4'f</u> pCH ₃ C ₆ H ₄	2,02(t) J = 1 Hz	4,42	2,99	3,68(s)	AA'BB' centré à 6,83 CH ₃ 2,25(s)
CH ₃	^a <u>4'g</u> pNO ₂ C ₆ H ₄	2,12(t) J = 1 Hz	4,77	3,23	3,82(s)	d H méta 6,96 H ortho 8,18 J _o = 9,5 Hz J _m = 2 Hz J _p = 0 Hz

a) Dans le CDCl₃.b) quartet déformé par couplage avec les protons en α de C=N (sauf pour 4'd et 4'e).

c) multiplet centré à

d) par rapport au groupe nitro.



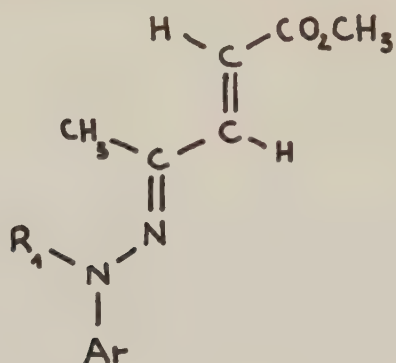
sur la base des données ci-dessous.

Son spectre R.M.N. dans CCl_4 (tableau VIII) présente un système AX à 5,80 ppm (H en α de CO_2CH_3) et 7,37 ppm (H en β de CO_2CH_3), $J = 16$ Hz impliquant une structure trans de la double liaison éthylénique (13) et un signal NH (échangeable par D_2O) dont le déplacement chimique à 7,68 ppm exclut une configuration anti-cis : en effet, dans ce cas, une liaison hydrogène entre les groupes NH et carbométhoxy déblinderait considérablement le signal du NH (13). La configuration syn est en accord avec le blindage du signal du C- CH_3 de 0,55 ppm dans le C_6D_6 ($\delta = 1,37$ ppm) par rapport au CCl_4 ($\delta = 1,92$ ppm) : ce blindage est en effet de 0,63 ppm dans le cas de la forme syn de la phénylhydrazone de l'éthanal alors qu'il n'est que de 0,25 ppm pour la forme anti comme l'ont montré KARABATSOS et coll. (14).

Un produit analogue est obtenu par addition de la N-méthyl N'-phénylhydrazone de l'éthanal sur le propiolate de méthyle : la N-méthyl N'-phénylhydrazone du β -acétylacrylate de méthyle syn-trans.

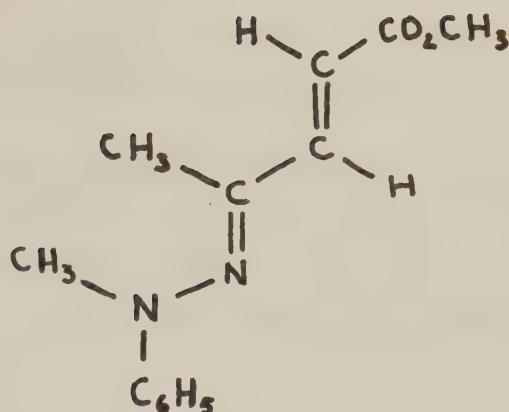
TABLEAU VIII

Spectres R.M.N. dans CCl_4 des arylhydrazones
du β -acétyl acrylate de méthyle syn-trans



R_1	Ar	CO_2CH_3	H en α de CO_2CH_3	H en β de CO_2CH_3	CH_3	Ar	R_1
H	C_6H_5	3,74(s)	5,80(d) $J = 16 \text{ Hz}$	7,37(d) $J = 16 \text{ Hz}$	1,92(s)	7,05(s)	7,68(sé)
H	$p\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	3,74(s)	5,86(d) $J = 16 \text{ Hz}$	7,44(d) $J = 16 \text{ Hz}$	1,94(s)	7,00(s)	7,55(sé)*
CH_3	C_6H_5	3,75(s)	6,06(d) $J = 16 \text{ Hz}$	7,45(d) $J = 16 \text{ Hz}$	1,90(s)	7,00(s)	3,27(s)

* sé : singulet élargi.



Son spectre R.M.N. dans CCl_4 (tableau VIII) est semblable à celui du dérivé NHC_6H_5 ; de plus, le déplacement chimique du C-CH_3 à 1,9 ppm, auquel nous attribuons une configuration syn, correspond à la valeur donnée par KARBATSOS et coll. (15) pour le C-CH_3 syn de la N-méthyl-N-phénylhydrazone de l'acétone (C-CH_3 syn, 1,85 ppm et anti 2,03 ppm dans CCl_4). Indiquons que cette addition est très difficile (4 % de rendement), la plus grande partie de l'hydrazone de départ étant récupérée à côté de produits provenant de son hydrolyse :

- N-méthyl-N'-phénylhydrazine,
- β -(N-méthyl-N'-phénylhydrazino)-acrylate de méthyle qui est le produit d'addition de la N-méthyl-N'-phénylhydrazine sur le propiolate de méthyle.

Nous avons en outre effectué trois expériences sur les dérivés du β -acétyl-acrylate de méthyle isolés dans les cas 1a et 1f, permettant de préciser le rôle de cette structure dans le schéma réactionnel :

— La N-paratolylhydrazone du β -acétylacrylate de méthyle ne se cyclise pas à la température ambiante dans le tétrachlorure de carbone alors que l'obtention de la pyrazoline-2 4f est assez rapide lorsqu'on utilise l'hydrazone 1f et le propiolate de méthyle (voir expériences C). Cela est à rapprocher de la réaction de la phénylhydrazine ou de la semicarbazide avec le phényl propionaldéhyde qui conduit à l'hydrazone syn, non cyclisée en pyrazole (16).

— A reflux dans le xylène, la N-phénylhydrazone du β -acétyl-acrylate de méthyle conduit difficilement (3 jours à reflux) au phényl-1

méthyl-3 carbométhoxy-5 pyrazole alors qu'en présence de PTS, elle conduit à la phényl-2-méthyl-6 dihydro-2,3 pyridazinone-3.

Les résultats obtenus s'expliquent d'après ceux de la littérature (16, 17) ; la cyclisation de l'arylhydrazone du β -acétyl-acrylate de méthyle en pyrazoline-2 s'effectue à partir d'une configuration anti-trans, alors que l'obtention d'une dihydro-2,3 pyridazinone-3 nécessite une configuration anti-cis :

— A la température ambiante avec catalyse acide (puisque le tétrachlorure de carbone se décompose photochimiquement en acide chlorhydrique), il n'intervient aucune des deux isomérisations trans-cis et syn-anti : le produit ne se cyclise pas.

— A reflux dans le xylène sans catalyse acide, les conditions sont suffisamment dures pour avoir isomérisation syn-anti mais l'isomérisation trans-cis n'a pas lieu : le produit se cyclise en pyrazoline-2 lentement oxydée en pyrazole (schéma 1).

— A reflux dans le xylène avec catalyse acide, l'intervention des deux isomérisations syn-anti et trans-cis à la fois s'explique à partir d'une forme protonée de la phénylhydrazone du β -acétyl-acrylate de méthyle syn-trans (schéma 1). La cyclisation ultérieure en dihydro-2,3 pyridazinone-3 est favorisée par la protonation du groupement ester qui fait apparaître un carbone ester électrophile ; un mécanisme analogue a été décrit pour la cyclisation en triazolinone du composé d'addition d'une phénylhydrazone d'aldéhyde avec un ester azocarboxylique (7).

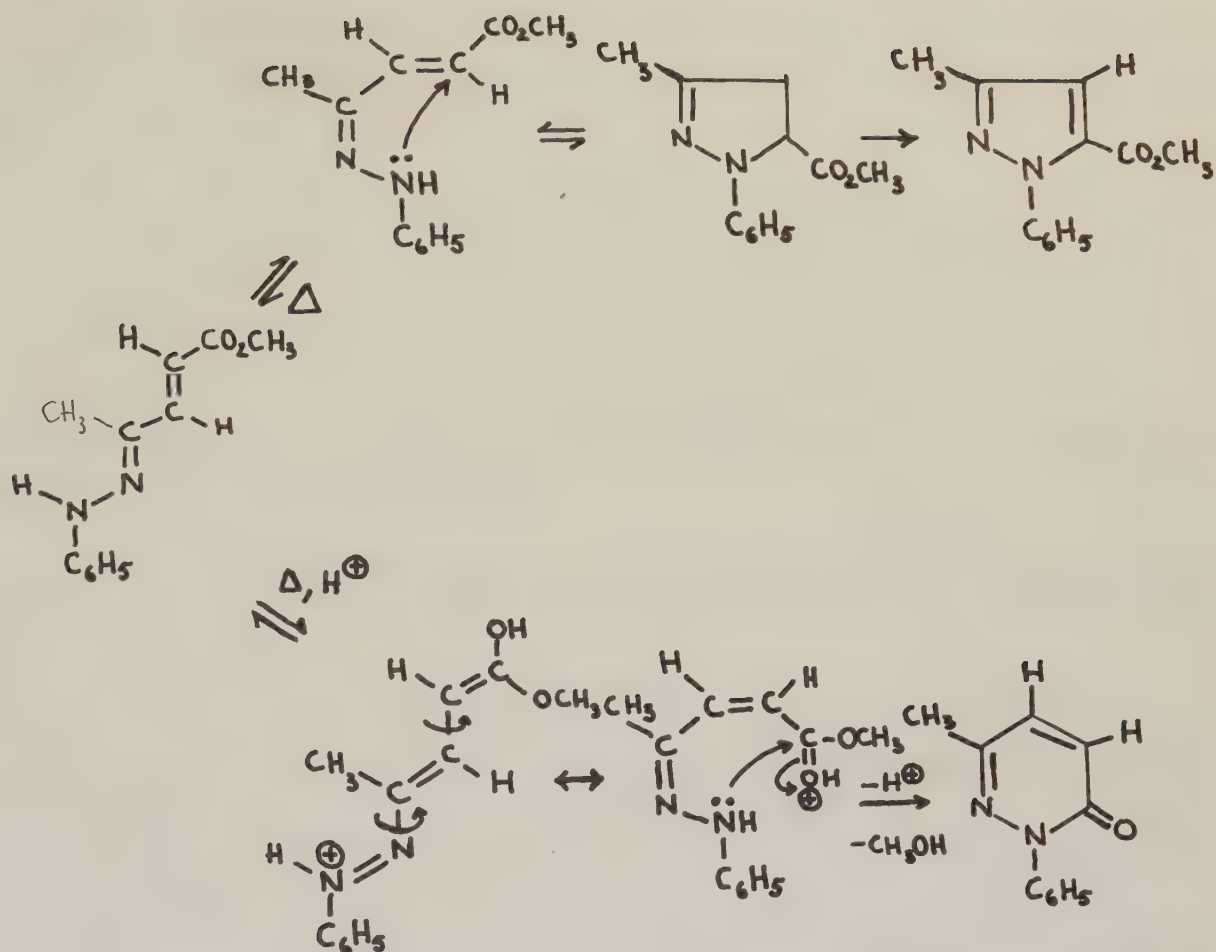


Schéma 1

3 - Discussion des résultats

a) Formation des aryl-1 R-3 carbométhoxy-4 ou 5 pyrazoline-2 4' et pyrazoles 5 et 5' :

La première étape de la formation de ces composés implique une attaque nucléophile, soit de l'azote amino, soit du carbone méthynique des arylhydrazones d'aldéhydes sur le propiolate de méthyle, conduisant respectivement aux composés 5 et aux composés 4' et 5'.

Attaque nucléophile de l'azote amino de l'aryldiazone :

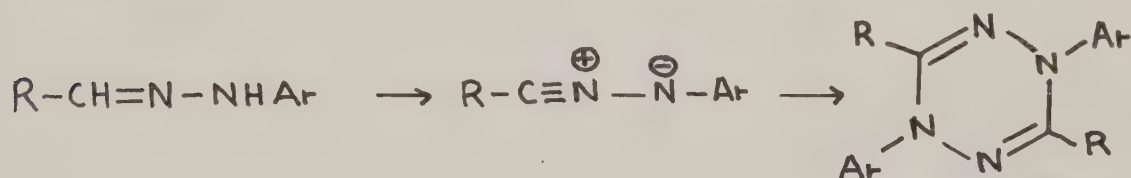
Ce cas est semblable à celui observé pour les N-méthylhydrazones où l'azote amino N-CH₃ est le centre le plus basique de la molécule.

Toutefois, le produit de cyclisation observé 5 ne correspond pas à une transposition du groupe R de la position 3 à la position 5 du cycle pyrazole comme dans le cas des N-méthylhydrazones.

Il semble donc que l'intermédiaire pyrazolinium-5 4, obtenu par cyclisation de l'hydrazone-ènehydrazine 3, s'oxyde spontanément en pyrazole isolable 5, comme cela a déjà été observé (18,19,20), au lieu de subir le réarrangement du groupe R de la position 3 à la position 5, qui ferait intervenir un azote anilinique peu basique (schéma 2). La formation du pyrazole 5 à partir de la pyrazoline-2 correspondante est peu probable, puisque celle-ci n'a pu être isolée.

Attaque nucléophile du carbone méthynique de l'arylhyazone

Le fait qu'il s'agit de la forme hydrazone qui réagit sur le propiolate de méthyle est montré par la réactivité de la phénylhydrazone du pivalaldéhyde (ce qui élimine une forme ènehydrazine) et par celle de la N-méthyl N'-phénylhydrazone de l'éthanal (ce qui élimine une forme azo). De plus, la formation de composé dipolaire du type nitrile imine est à exclure car il n'a pas été isolé de diaryl-2,5-di R-3,6 dihydro-2,5 tétrazine (21) :

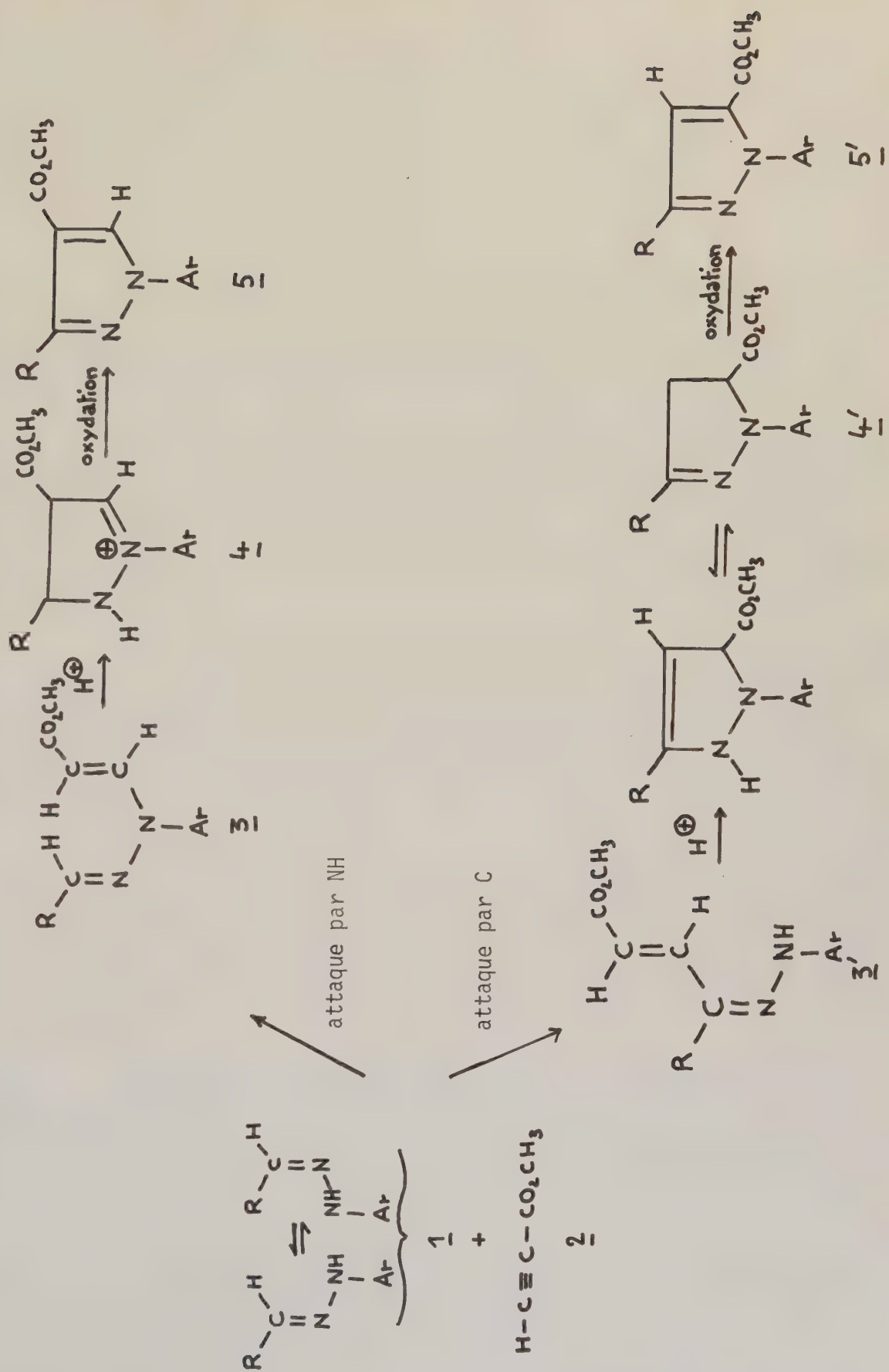


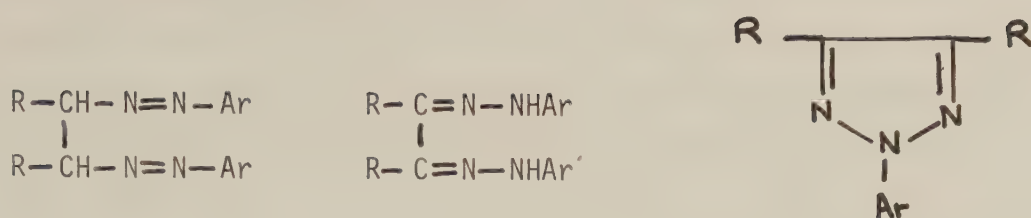
D'autre part, un mécanisme radicalaire impliquant un radical pseudo allylique :



ne peut intervenir car on devrait alors observer la présence de composés du type bisarylazoéthane-1,2 di R, osazones et triazole-1,2,3 (22) :

Addition d'arylhydrazones d'aldéhydes sur le propiolate de méthyle





Nous proposons pour l'attaque nucléophile du carbone méthynique des arylhydrazones sur le propiolate de méthyle un mécanisme analogue à celui décrit sur la base de mesures cinétiques pour la bromation des arylhydrazones d'aldéhydes par HEGARTY et coll. (1,3,23).

L'arylhydrazone du β -acétyl-acrylate de méthyle obtenu par un tel mécanisme possède la configuration anti (1,3,23) et trans (13) ; elle subit donc, comme nous l'avons vu au paragraphe 2, une réaction électrocyclique acidocatalysée qui conduit à une pyrazoline-3 isomérisée en pyrazoline-2 (17) (schéma 2).

L'obtention de la forme syn-trans, signalée ci-dessus, provient donc, soit d'une isomérisation partielle anti-syn (la réaction électrocyclique étant préférentielle), soit d'une addition minoritaire du carbone méthynique de l'arylhydrazone sur le propiolate de méthyle selon un mécanisme différent.

Par contre, l'addition des N-méthyl-N'-phénylhydrazones sur le propiolate de méthyle effectuée selon le schéma proposé par HEGARTY et coll. (23) conduit à une configuration syn et trans (13) avec une vitesse nettement inférieure à celle des dérivés NH analogues (23,24,25) puisque seule réagit la forme anti.

En outre, les résultats observés pour la formation des pyrazolines 4' et des pyrazoles 5 et 5' sont en accord du point de vue des effets stériques et électroniques de R et Ar avec les mécanismes proposés dans les paragraphes α et β :

— Lorsque le groupe R a son volume qui augmente (cas 1a-1b-1c-1d), l'augmentation des effets stériques défavorise la formation des pyrazoles 5 (au niveau du recouvrement des orbitales π de l'intermédiaire

hydrazone-ènehydrazine 3) alors qu'elle intervient faiblement sur la formation des pyrazoline-2 4' sauf à la température ambiante dans CCl_4 pour le cas 1d ($\text{R} = \text{t.Bu}$) [sa bromation est d'ailleurs très lente (23)] ; de plus, l'augmentation des effets électroniques favorise la formation des pyrazoline-2 4'.

— Lorsque R est le groupe phényle (1e), les effets précédents jouent en sens contraire mais tous deux diminuent la réactivité de 1e vis à vis du propiolate de méthyle. Rappelons que le produit de cyclisation analogue à 5e en série N-méthyle n'avait pu être obtenu (chapitre précédent).

— Les substituants donneurs d'électrons en para sur le groupe N-Ar des hydrazones augmentent la réactivité de type énaminique (cas 1f) alors que les substituants attracteurs la diminuent (cas 1g).

En résumé, la différence observée pour la formation des composés 4' et 5' d'une part, 5 d'autre part, réside à deux niveaux (schéma 2) :

— attaque nucléophile de l'arylhydrazone sur le propiolate de méthyle : l'attaque par l'azote sp^3 est favorisée par rapport à l'attaque de type énaminique par un abaissement de la température à laquelle est effectuée la réaction et par l'acidocatalyse (tableaux I-II-III).

— réaction électrocyclique des intermédiaires réactionnels conduisant dans le cas d'une attaque de type énamine à une pyrazoline-3 isomérisée en pyrazoline-2 alors que dans le cas d'une attaque par l'azote sp^3 , le pyrazolinium-5 obtenu, au lieu de subir la transposition observée en série N-méthyle, est oxydé préférentiellement en pyrazole.

Enfin, quand on effectue les réactions sous azote, on obtient les mêmes résultats : l'oxydation observée (pyrazoles 5 et 5') est donc probablement induite par le propiolate de méthyle (10). En effet lorsqu'on porte à reflux dans le xylène la pyrazoline-2 4'd en présence de propiolate de méthyle, celle-ci est oxydée en pyrazole 5'd. Une oxydation analogue par la phénylhydrazine dont on connaît les propriétés oxydantes (26) n'a pu être observée.

b) Formation des aryl-1 carbométhoxy-pyrazoles :

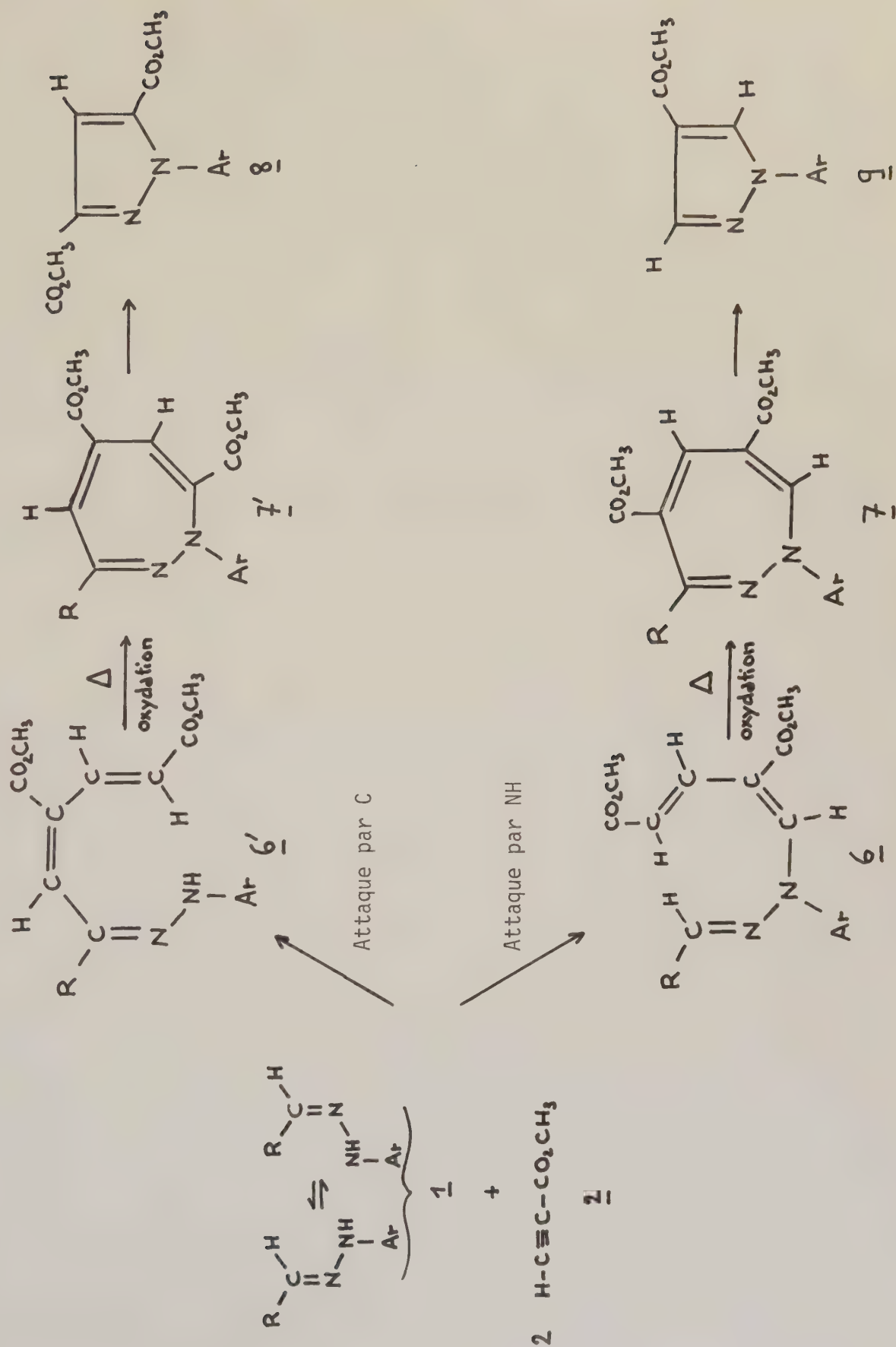
La formation des aryl-1 carbométhoxy-pyrazoles 8, 9 et 10 peut être expliquée par l'hypothèse de GEORGE et coll(10) (voir page 47) à partir des pyrazoles 5 et 5' : toutefois, ces pyrazoles 5 et 5' ne donnent lieu à aucune réaction avec le propiolate de méthyle ; quant à la pyrazoline-2 4'd, elle est simplement oxydée par le propiolate de méthyle.

Le mécanisme que nous proposons fait intervenir une double addition de propiolate de méthyle sur l'azote amino ou le carbone méthynique des arylhydrazones d'aldéhydes : une addition de ce type a été observée pour la formation des dérivés dihydro pyridines à partir de l'attaque nucléophile de l'azote imino des bases de SCHIFF (27) et de la diméthyl hydrazone de l'acétone (28) sur l'acétylène dicarboxylate de méthyle. L'adduct intermédiaire 1:2 du type 6 est cyclisé en dihydro diazépine, oxydée en diazépine - probablement par le propiolate de méthyle - qui, par une réaction intramoléculaire (29) conduit aux aryl-1 carbométhoxy-pyrazoles 8 et 9 (schéma 3).

Signalons que la phénylhydrazone du β -acétylacrylate de méthyle syn-trans isolée ne réagit pas avec le propiolate de méthyle : cela implique une configuration anti trans des adducts 1:2 provenant d'une attaque de type énaminique, comparable à celle des adducts 1:1. Ce mécanisme explique la différence observée entre les réactions acidocatalysées et non acidocatalysées : on a en effet compétition entre la formation d'un adduct hydrazone-propiolate de méthyle 1:1 conduisant aux pyrazoline-2 4' et pyrazoles 5 et 5' et celle d'un adduct hydrazone-propiolate de méthyle 1:2 conduisant aux pyrazoles 8 et 9. Or, dans la série N-méthyle (1), nous avons vu que les adducts 1:1 ne se cyclisent qu'en présence d'une catalyse acide et l'on sait que la cyclisation des arylhydrazones α -éthyléniques est acidocatalysée (17). Donc, en présence d'une catalyse acide, la première voie est favorisée par rapport à la deuxième ; dans le cas contraire, cette orientation est inversée.

De même, l'acidocatalyse favorise la formation du pyrazole 9 car celle-ci fait intervenir une attaque de type "aminique" de l'arylhydrazone.

Formation des aryl-1 carbométhoxy-pyrazoles 8 et 9



En outre, nous avons effectué l'addition de phénylhydrazine sur le propiolate de méthyle à reflux dans le xylène ; cette réaction a conduit à 15 % de phényl-1 carbométhoxy-4 pyrazole 9, à côté de produits que nous n'avons pu séparer. Cependant, certains chercheurs de notre laboratoire (30) ont isolé dans des conditions plus douces la phénylhydrazone du formyl-acétate de méthyle. La formation du pyrazole 9 dans l'addition des arylhydrazones d'aldéhydes sur le propiolate de méthyle peut donc avoir lieu selon le mécanisme décrit dans le schéma 3 à partir de ces arylhydrazones ou à partir de l'arylhydrazone du formyl-acétate de méthyle formée par l'action du propiolate de méthyle et de la phénylhydrazine provenant d'une hydrolyse des arylhydrazones.

Quant aux phényl-1 carbométhoxy-5 pyrazole 11 et phényl-1 di-carbométhoxy-4,5 pyrazole 10, on ne peut expliquer leur formation par un mécanisme semblable.

- PARTIE EXPERIMENTALE -

Les spectres R.M.N. ont été enregistrés sur un appareil Varian T 60 de notre laboratoire ; les déplacements chimiques sont donnés en **3** pour des solutions de concentration proches de 5 %.

Les points de fusion (non corrigés) ont été pris en capillaire.

Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Micro-analyse du C.N.R.S.

A - CONDENSATION ACIDOCATALYSEE PAR REFLUX DANS LE XYLENE.

Un mélange de 0,02 mole de N-arylhydrazone et 0,025 mole de propiolate de méthyle est porté à reflux durant 24 heures dans le xylène anhydre en présence d'une trace de PTS. Le xylène est ensuite distillé sous vide et le résidu, repris dans l'éther, est traité par du charbon actif. On filtre, concentre et reprend par un peu d'éther. On précipite ainsi les pyrazoles 8 et 9 dans les cas a-d, l'hydrazone de départ dans les cas e et g. Le filtrat est ensuite concentré et chromatographié sur colonne de silice avec un mélange d'éther-éther de pétrole 50/50 comme éluant (éther dans le cas g) : on obtient ainsi les pyrazolines 4', les pyrazoles 5', 5 et 11 ainsi que les pyrazoles 8 et 9 non précipités (rendements et points de fusion dans le tableau I ; Rf dans le tableau IX). Tous ces produits sont recristallisés dans des mélanges d'éther-éther de pétrole, sauf pour 5g (CHCl₃-éther de pétrole), 8 et 5a (CCl₄). Dans les cas a et f, nous avons également isolé environ 100 mg d'arylhydrazone du **β**-acétyl-acrylate de méthyle syn-trans [a) F = 157-9°C (éther) litt. 156°C (31) ; Rf = 0,18 ; f) F = 134-5°C (éther), Rf = 0,2]. Lorsqu'on effectue la chromatographie sur alumine avec le même éluant, on obtient les pyrazoles 5

TABLEAU IX

Rf des pyrazoles et pyrazolines sur silice et alumine (entre crochets)
avec un mélange d'éther-éther de pétrole 50/50 comme éluant

	<u>4'</u>	<u>5'</u>	<u>5</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>11</u>
a	0,25	0,38 [0,45]	0,35 [0,27]	0,21 [0,08]	0,31 [0,27]	0,24 [0,28]	0,33 [0,43]
b	0,34	0,43 [0,50]					
c	0,38	0,44 [0,52]	0,42 [0,36]				
d	0,44	0,48 [0,55]					
e	0,33	0,39 [0,46]	0,33 [0,17]				
f	0,25	0,39 [0,36]		0,23 [0,10]			
g	0,14	0,05 [0,04]	0,11 [0,03]	0,09 [0,03]			

et 11 mais les pyrazoline-2 4' sont décomposées ou oxydées en pyrazoles 5' qu'on obtient en présence de produits de dégradation sauf dans le cas où l'on a ainsi isolé les pyrazoles 5e et 5'e purs.

- Oxydation par le chloranil des pyrazoline-2 4' en pyrazoles 5' :

200 mg de pyrazoline-2 4' et la quantité équimolaire de chloranil sont mis à reflux deux heures dans 30 cm³ de xylène anhydre. On distille ensuite le xylène sous vide, reprend avec de l'éther, lave avec de la soude 5 % puis avec de l'eau, sèche et concentre. Le résidu, chromatographié sur alumine avec un mélange d'éther-éther de pétrole 50/50, donne les pyrazoles 5' (Rf dans le tableau IX) caractérisés par leurs spectres R.M.N.

- Saponification des phényl-1 carbométhoxy pyrazoles 8, 9, 11 et du phényl-1 méthyl-3 carbométhoxy-4 pyrazole 5a :

250 mg de pyrazole sont portés à reflux deux heures dans 20 cm³ de méthanol contenant 1 g de potasse. On reprend par un peu d'eau, acidifie avec de l'acide chlorhydrique 3N et extrait au chloroforme. On sèche et chasse le chloroforme : les acides correspondants sont obtenus solides.

	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>11</u>	<u>5a</u>
Points de fusion des carbométhoxy pyrazoles	F = 127-8 (litt. 127-8) (32)	F = 131-2 (litt. 128-9) (34)	F = 63-4 (litt. 67)(32)	F = 71-2 (litt. 70-1) (36)
Points de fusion des acides correspondants	F = 285-6 (litt. 270-2) (33)	F = 222-3 (litt. 221-2) (35)	F = 180-2 (litt. 179-81) (32)	F = 196-7 (litt. 196-7) (37)

Les valeurs des points de fusion des esters et acides pyrazoliques obtenus comparées avec celles des composés isomères possibles permettent l'attribution des structures sans ambiguïté. Dans le cas du phényl-1 dicarbométhoxy-3,5 pyrazole 8, on a effectué la décarboxylation du diacide correspondant en le chauffant à 300°C pendant 5 mn : le phényl-

pyrazole distille $E_{b760} = 240^{\circ}\text{C}$, litt. $246-7^{\circ}\text{C}$ (39) ; son spectre R.M.N. dans CDCl_3 : H_3 7,7 ppm (d) ; H_4 6,50 ppm (q) ; H_5 7,95 ppm (d) ; $J_{34} = 1,5$ Hz et $J_{45} = 2$ Hz ; $\text{N-C}_6\text{H}_5$ massif centré à 7,5 ppm correspond à celui décrit dans la littérature (12).

- Addition de la phénylhydrazine sur l'acétylpyruvate de méthyle (38) :
synthèse de 5'a :

Un mélange de 0,05 mole d'acétylpyruvate de méthyle et de 0,05 mole de phénylhydrazine dans 100 cm^3 de benzène est mis à reflux avec une trappe à eau pendant six heures. On chasse le benzène et le produit brut est examiné en R.M.N. (CCl_4) : il s'agit d'un mélange 50/50 de phényl-1 méthyl-3 carbométhoxy-5 pyrazole 5'a et de phényl-1 carbométhoxy-3 méthyl-5 pyrazole :

R.M.N. : - Dans CCl_4 : Mélange : C-CH_3 2,27 ppm (6H)(s) ; CO_2CH_3 3,67 ppm (s) et 3,80 ppm (s) ; H_4 6,58 ppm (s) et 6,68 ppm (s) ; $\text{N-C}_6\text{H}_5$ 7,28 (s) et 7,37 (s).

- Dans C_6D_6 : 5'a : CH_3 2,22 ppm (s) ; CO_2CH_3 3,40 ppm (s) ; H_4 6,75 ppm (s) ; $\text{N-C}_6\text{H}_5$ massif centré à 7,22 ppm.

isomère de 5'a : CH_3 1,83 (s) ; CO_2CH_3 3,66 ppm (s) ; H_4 6,75 ppm (s) ; $\text{N-C}_6\text{H}_5$ 7,22 ppm (s).

- Cyclisation de la phénylhydrazone du β -acétylacrylate de méthyle syn-trans.

La phénylhydrazone du β -acétylacrylate de méthyle isolée, $F = 157-9^{\circ}\text{C}$ (éther) Litt. 156°C (31) (paratolylhydrazone $F = 134-5^{\circ}\text{C}$), est mise à reflux trois jours dans le xylène anhydre avec ou sans trace de PTS. On distille ensuite le xylène. En l'absence de PTS, le pyrazole 5'a est obtenu par chromatographie sur silice avec un mélange éther-éther de pétrole. La phényl-2 méthyl-6 dihydro-2,3 pyridazinone-3 précipite dans l'autre cas : $F = 74-6^{\circ}\text{C}$ (éther-éther de pétrole).

- Addition de la N-méthyl-N'-phénylhydrazone de l'éthanal sur le propiolate de méthyle :

1,5 g (0,01 m) d'hydrazone et 1,2 g (0,015 m) de propiolate de méthyle sont portés à reflux dans le xylène anhydre en présence d'une trace de PTS pendant 24 heures. On distille ensuite le xylène sous vide, reprend par l'éther, traite sur charbon actif, filtre et concentre. On obtient 1,6 g d'une huile rougeâtre dont on élimine l'hydrazone et la N-méthyl N'-phénylhydrazine par distillation sous vide ($E_{b0,5} = 80-90^{\circ}\text{C}$). Le résidu chromatographié sur alumine avec un mélange d'éther-éther de pétrole 50/50, conduit à 0,3 g de β -(N-méthyl-N'-phénylhydrazino)-acrylate de méthyle trans [R.M.N. dans CCl_4 : NCH_3 3,22 ppm (s) ; CO_2CH_3 3,64 ppm (s) ; H en α du CO_2CH_3 : 4,83 ppm (d) et en β 7,83 ppm (d) ; $J = 13$ Hz ; $\text{N-C}_6\text{H}_5$ massif centré à 7,1 ppm] , 0,1 g d'une fraction contenant le dérivé cis [R.M.N. dans CCl_4 H en α de CO_2CH_3 4,85 ppm (d) et en β 7,35 ppm (d) ($J = 9$ Hz)] et 0,1 g de N-méthyl N'-phénylhydrazone du β -acétylacrylate de méthyle ($R_f = 0,44$).

B - CONDENSATION PAR REFLUX DANS LE XYLENE SANS
TRACE DE PTS

cas a-f :

Un mélange de 0,02 mole de N-arylhydrazone et de 0,025 mole de propiolate de méthyle est porté à reflux durant 48 heures dans le xylène anhydre. Le xylène est ensuite distillé sous vide et le résidu est repris avec un peu d'éther. On précipite ainsi les pyrazoles 8 ou l'hydrazone de départ dans le cas e. Le filtrat est ensuite concentré et chromatographié sur colonne d'alumine avec un mélange d'éther-éther de pétrole 50/50 comme éluant : on obtient ainsi les pyrazoles 5' obtenus en présence de produits de dégradation dans les cas a-d [5'a est obtenu pur par une nouvelle chromatographie, $F = 58-9^{\circ}\text{C}$ litt. $65-6^{\circ}\text{C}$ (32)], le pyrazole 11 et, dans les cas a-d, des fractions contenant le pyrazole 10 qu'on réunit et chromatographie à nouveau sur silice avec un mélange éther-éther de pétrole

50/50 comme éluant : F = 65-6°C litt. 75-6°C (40) ; son spectre R.M.N. est décrit dans la référence 41 : F = 74°C.

Les produits obtenus sont recristallisés dans des mélanges éther-éther de pétrole sauf pour 8 (CCl₄) ; les points de fusion et rendements sont dans le tableau II , les R_f dans le tableau IX. Dans les cas a et f, nous avons également isolé environ 100 mg d'arylhydrazone du **β**-acétylacrylate de méthyle syn-trans (R_f = 0,15 et 0,18 respectivement).

cas g :

Après avoir distillé le xylène, le résidu est repris avec du méthanol : on précipite ainsi le pyrazole 5'g puis l'hydrazone 1g n'ayant pas réagi. Le filtrat concentré est chromatographié sur alumine avec de l'éther : on obtient ainsi les pyrazoles 5g et 8g. Ces produits sont recristallisés dans le méthanol.

C - CONDENSATION A LA TEMPERATURE AMBIANTE DANS LE TETRACHLORURE DE CARBONE

0,075 g de propiolate de méthyle et 0,035 g de phénylhydrazone de l'éthanal 1a (des quantités correspondantes pour les autres arylhydrazones) sont mis en solution dans 0,5 cm³ de CCl₄ en tube R.M.N. La réaction est suivie en R.M.N.

- Réaction de la phénylhydrazine sur le propiolate de méthyle à reflux dans le xylène :

2,1 g de phénylhydrazine et 2 g de propiolate de méthyle sont portés à reflux durant 48 heures dans le xylène anhydre. Le xylène est ensuite distillé sous vide. Le résidu est repris dans l'éther et on le traite avec du charbon actif, éliminant ainsi une grande quantité de goudrons. On filtre et concentre. Du résidu jaune repris par un peu

d'éther, on cristallise 0,6 g de phényl-1 carbométhoxy-4 pyrazole 9
(15 %).

BIBLIOGRAPHIE

1. A.F. HEGARTY et F.L. SCOTT, J. chem. Soc. (B), 1966, 1031.
2. E. BAMBERGER et J. GROB, Ber., 1901, 34, 2017.
3. A.F. HEGARTY et F.L. SCOTT, J. chem. Soc. (B), 1966, 672.
4. E. BAMBERGER et W. PEMSEL, Ber., 1903, 36, 359.
M. BUSCH et H. KUNDER, Ber., 1916, 49, 317.
5. H. HAUPTMANN et A. PERISSE, Chem. Ber., 1956, 89, 1081.
A.F. HEGARTY et F.L. SCOTT, Chem. Comm., 1966, 17, 622.
6. J.R. ROLAND et B.C. Mc KUSICK, J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 1652.
7. E. FAHR et H. LIND, Angew. Chem. Int. Ed., 1966, 5, 372.
L. PENTIMALLI et S. BOZZINI, Ann. chim. (Italie), 1965, 55, 441.
8. C. MUSANTE, Gazz. Chem. Ital., 1937, 67, 682.
9. G. MINUNNI et S. D'URSO, Gazz. chem. Ital., 1928, 58, 691.
10. M.K. SAXENA, M.N. GUDI et M.V. GEORGE, Tetrahedron, 1973, 29, 101.
11. R. GRIGG, R. HAYES et J.L. JACKSON, Chem. Comm., 1969, 1167.
12. J. ELGUERO, R. JACQUIER et H.C.N. TIENDUC, Bull. Soc. chim. France, 1966, 12, 3727.
13. K. HERBIG, R. HUISGEN et H. HUBER, Chem. Ber., 1966, 99, 2546.
14. G.J. KARABATSOS et R.A. TALLER, J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 3624.
15. G.J. KARABATSOS et K.L. KRUMEL, Tetrahedron, 1967, 23, 1097.
16. V. AUWERS et STUHLMANN, Chem. Ber., 1926, 59, 1043.
17. J.L. AUBAGNAC, J. ELGUERO et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim. France, 1969, 9, 3292.
G. COISPEAU, J. ELGUERO, R. JACQUIER et D. TIZANE, Bull. Soc. chim. France, 1970, 4, 1581.
G. COISPEAU, J. ELGUERO, Bull. Soc. chim. France, 1970, p. 2717.
18. P. BOUCHET, J. ELGUERO et R. JACQUIER, Tetrahedron, 1966, 22, 2461.
19. R. HUISGEN et H. GOTTHARDT, Chem. Ber., 1968, 101, 839.
20. P. BOUCHET, J. ELGUERO et R. JACQUIER, résultats non publiés.
21. R. HUISGEN, J. SAUER et M. SEIDEL, Chem. Ber., 1961, 94, 2503.

22. I. BHATNAGAR et M.V. GEORGE, J. Org. Chem., 1967, 32, 2252.
 23. A.F. HEGARTY et F.L. SCOTT, Tetrahedron Letters, 1968, 120, 2463.
A.F. HEGARTY et F.L. SCOTT, J. Org. Chem., 1968, 33, 753.
A.F. HEGARTY et F.L. SCOTT, Chem. Comm., 1967, p. 521.
 24. J.M. BURGESS et M.S. GIBSON, Tetrahedron, 1962, 18, 1001.
 25. A.W. NINEHAM, Chem. Rev., 1955, 55, 365.
 26. C.G. OVERBERGER, J.P. ANSELME et J.G. LOMBARDINO, Organic compounds with nitrogen-nitrogen bonds, Ronald Press, New-York, 1966, p. 26.
 27. H.R. SNYDER, H. COHEN et W.J. TAPP, J. Amer. Chem. Soc., 1939, 61, 3560.
J.M.F. GAGAN, J. chem. Soc. (C), 1966, 1121.
 28. S.F. NELSEN, J. Org. Chem., 1969, 34, 2248.
 29. F.D. POPP et A. CATALA NOBLE, Adv. Heterocyclic Chem., 1967, 8, 27.
 30. J.M. PEREILLO, Thèse, Montpellier, 1973.
 31. PAULY, GILMOUR et WILL, Annalen, 403, 15. Les références 31 à 40 sont extraites de "R.H. WILEY, Pyrazoles, pyrazolines, pyrazolidines, indazoles and condensed rings, WILEY, 1967".
 32. CLAISEN et ROOSEN, Annalen, 1893, 278, 274.
 33. SOLIMAN et RATEB, J. chem. Soc., 1956, 3663.
 34. HUISGEN, GRASHEY, GOTTHARDT et SCHMIDT, Angew. chem., 1962, 74, 29.
 35. KNORR et LAUBMANN, Chem. Ber., 1889, 22, 172.
 36. FINAR et MANNING, J. Chem. Soc., 1961, 2733.
 37. WISLICENUS et BREIT, Annalen, 1907, 356, 32.
 38. FUSCO et coll., résultats non publiés.
 39. FINAR et HURLOCK, J. chem. Soc., 1957, 3024.
 40. CLAISEN, Annalen, 1897, 295, 311.
 41. G. COISPEAU, J. ELGUERO et R. JACQUIER, Bull. Soc. Chim. France, 1969, 6, 2061.
-

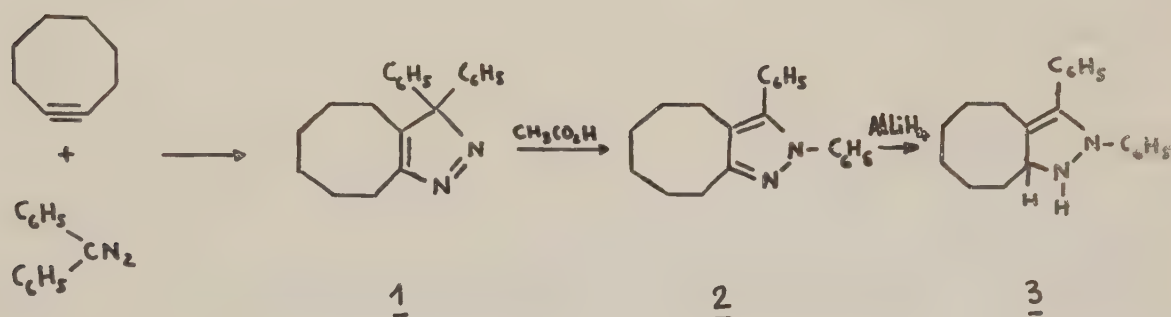
2ème PARTIE

TRANSPOSITION ACIDO-CATALYSEE DES PYRAZOLENINE-3,3 DISUBSTITUEES

CHAPITRE I

SUR UNE PRETENDUE FORME NH STABLE D'UNE PYRAZOLINE-3

WITTIG et HUTCHISON (1) ont décrit récemment la séquence réactionnelle suivante :



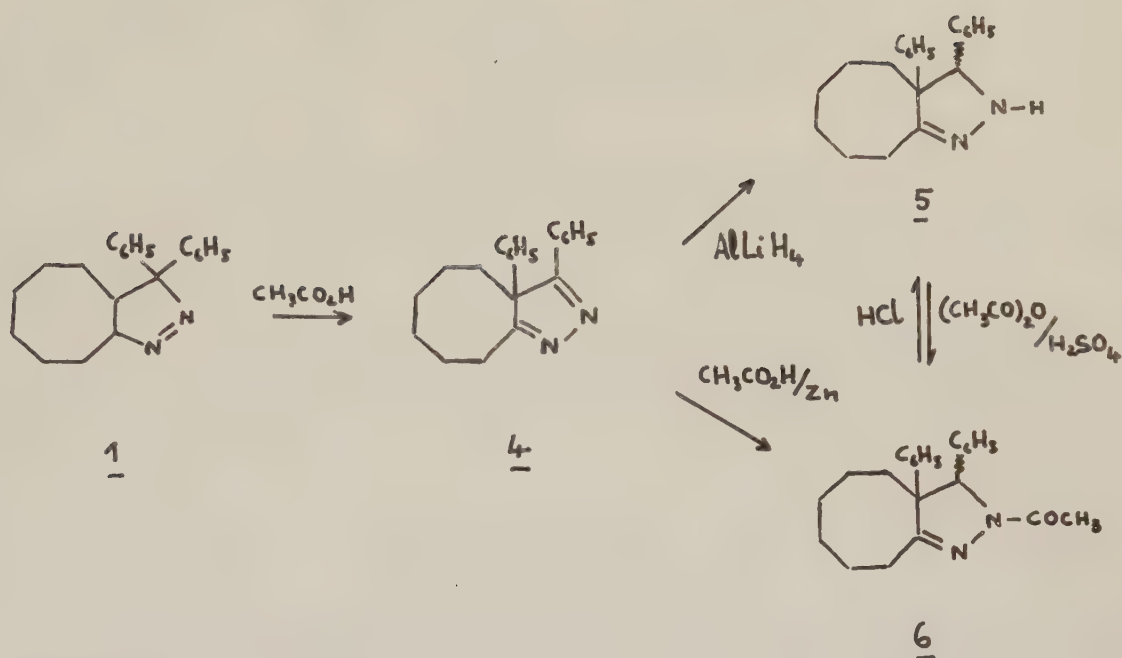
Ces résultats contredisaient ceux de la littérature en deux domaines :

- Les pyrazoles ne se réduisent pas par l'hydrure d'aluminium et de lithium (2).
- Seules les pyrazoline-3 disubstituées-1,2 sont stables.

Si c'est l'atome d'azote de la position 2 qui n'est pas substitué, elles s'isomérisent en pyrazoline -2 (3) et si c'est celui de la position 1, elles s'oxydent en pyrazoles (4,5,6) ou se transposent (7) comme nous l'avons montré aux chapitres III et II de la première partie.

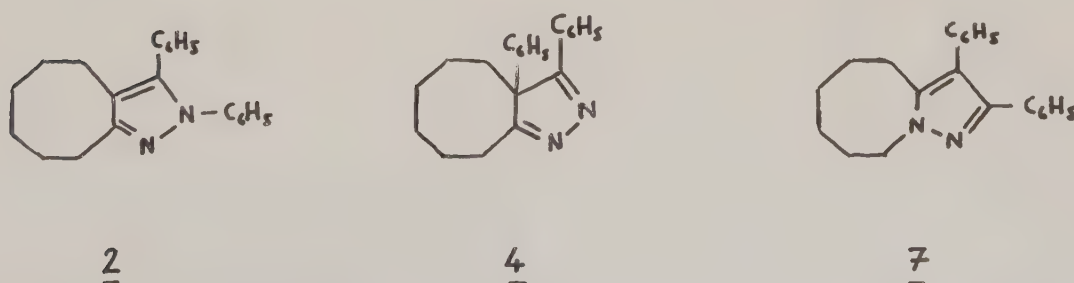
Nous allons montrer dans ce chapitre que ces contradictions sont dues à la formule erronée attribuée par WITTIG et HUTCHISON au produit de transposition de la pyrazolénine 1 qui n'a pas la structure d'un

pyrazole 2 mais celle d'un isopyrazole 4 :



Transposition acidocatalysée des pyrazolénines

Nous examinerons en détail dans le chapitre suivant (8) le mécanisme de transposition des pyrazolénines tétrasubstituées. Indiquons simplement ici les produits que l'on peut attendre à partir de la pyrazolénine 1 :



WITTIG et HUTCHISON (1) n'ont envisagé que les pyrazoles 2 et 7 par analogie avec les résultats de la littérature, mais nous montrons dans le chapitre suivant que les produits normalement attendus sont le pyrazole 2 et l'isopyrazole 4 et que les produits de structure 7 ne peuvent être obtenus dans la transposition des pyrazolénines tétrasubstituées.

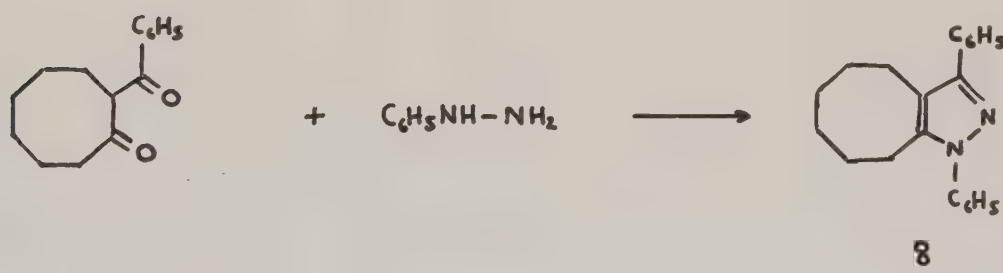
Pour identifier le produit de transposition, nous avons essayé plusieurs méthodes de synthèse sans toutefois pouvoir démontrer sans ambiguïté sa structure.

Les spectres R.M.N. et de masse des divers produits préparés sont rassemblés dans les tableaux I et II.

Préparation du pyrazole 2

Par analogie avec la réaction entre la phénylhydrazine et la benzoylacétone qui conduit uniquement au diphenyl-1,5 méthyl-3 pyrazole (9), nous avons pensé obtenir le pyrazole 2 par l'action de la phénylhydrazine sur la benzoylcyclooctanone.

En fait, cette réaction conduit à un produit unique auquel nous attribuons la structure 8.



En effet, nous avons préparé le pyrazole 2 par une voie univoque.

La phénylhydrazone 9, obtenue par condensation de la phénylhydrazine sur la benzylidènecyclooctanone, est cyclisée dans l'acide

Spectres R.M.N. (déplacements chimiques en ppm par rapport au TMS référence interne)

	Composé	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>5a</u>	<u>5a</u>	<u>5a</u>	<u>5a</u>	<u>5b</u>	<u>6a</u>	<u>6b</u>	<u>8</u>	<u>10</u>
Homocycle	CH ₂ en α	2,4-2,8 (mt)(2H) 2,9-3,3 (mt)(2H)	2,0-2,3 (mt)(2H) 2,7-3,0 (mt)(2H)	0,5-1,1 (m)(1H)	1,1-1,8 (m)(10H) 2,2-2,6 (m)(2H)	1,0-2,0 (m)(10H) 2,0-2,7 (m)(2H)	1,1-2,2 (m)(10H) 2,7-3,1 (m)(2H)	1,0-3,0 (m)(12H)	1,0-3,0 (m)(12H)	1,0-3,0 (m)(12H)	1,1-2,9 (m)(12H)	2,6-3,0 (m)(4H) 1,4-2,1 (m)(8H)	1,2-2,2 (m)(10H) 2,2-3,2 (m)(3H) ^c
	CH ₂ en β et χ	0,9-1,7 (m)(6H) 1,7-2,2 (m)(2H)	1,3-2,0 (m)(8H)	1,1-3,0 (m)(11H)	2,2-2,6 (m)(2H)	2,0-2,7 (m)(2H)	2,7-3,1 (m)(2H)	1,0-3,0 (m)(12H)	1,0-3,0 (m)(12H)	1,0-3,0 (m)(12H)	1,1-2,9 (m)(12H)	2,6-3,0 (m)(4H) 1,4-2,1 (m)(8H)	1,2-2,2 (m)(10H) 2,2-3,2 (m)(3H) ^c
Hétérocycle	Phényles	7,0-7,5 (m)(10H)	7,0-7,4 (m)(10H)	7,0-7,8 (m)(10H)	6,8-7,6 (m)(10H)	6,8-7,5 (m)(10H)	6,6-7,6 (m)(10H)	6,6-7,2 (m)(10H)	6,6-7,2 (m)(10H)	6,9-7,6 (m)(10H)	6,6-7,2 (m)(10H)	7,2-7,9 (m)(10H)	6,6-7,5 (m)(10H)
	H ₅	-----	-----	-----	4,80 (s)(1H)	4,70(1H) (d) J=4	5,30 (s)(1H)	4,86 (s)(1H)	5,20 (s)(1H)	5,26 (s)(1H)	5,26 (s)(1H)	-----	4,50(1H) (d) J=10
	NH ou N-COCH ₃	-----	-----	-----	5,7 (sé)(1H)	^d 6,0(1H) J = 4	-----	-----	2,40 (s)(3H)	2,40 (s)(3H)	2,40 (s)(3H)	-----	-----

Solvant : CDCl₃, sauf : **a** DMSO-d₆ ; **b** : CF₃CO₂H.

t : triplet ; mt : multiplet en forme de triplet ; m : multiplet ; sé : singulet élargi.

c : Deux hydrogènes en α plus le proton de la position 4.

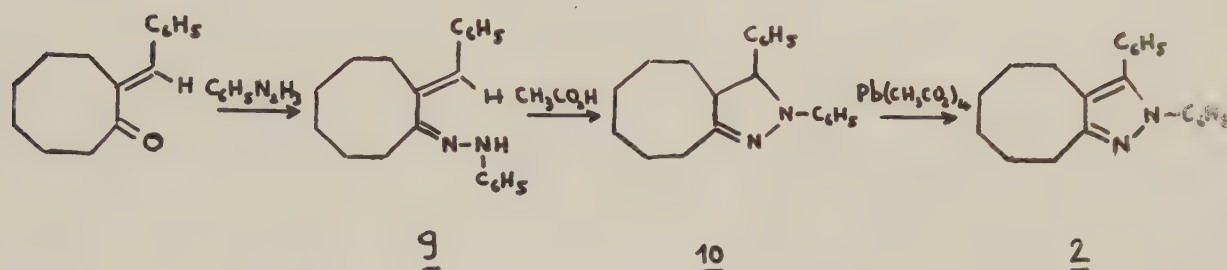
d : déterminé par double irradiation.

Tableau II

Spectres de masse des composés 2, 8, 4, 5a, 10, 6b

m/e	2	8	4	5a	10	6b	m/e	2	8	4	5a	10	6b	m/e	2	8	4	5a	10	6b	m/e	2	8	4	5a	10	6b
26	2,5	-	-	3,5	-	1,5	89	1,5	1	15	3	1	9	154	1	2	4	1	-	2,5	217	2,5	1,5	59	4,5	-	3,5
27	12	-	13	16	-	10	90	0,5	-	4	3	1	11	155	1	2	8,5	2,5	-	5	218	3	2	36	4	-	3
28	3	47	68	32	27	8	91	5	4	55	32	17	75	156	1,5	3	32	15	1,5	31	219	1	1	17	2	-	4,5
29	21	-	15	30	3	11	92	1	2	6	4	3	8	157	1	1	8,5	4,5	5	11	220	-	-	6	1	1	4
30	-	-	-	-	-	3	93	1	-	-	1	1,5	2	158	-	-	4	2,5	1,5	6,5	221	-	-	-	-	1	2,5
31	46	-	4	-	2	1	94	-	-	-	1	1	2	159	-	-	-	1	-	2	222	-	-	-	2,5	-	1,5
32	-	14	21	-	5	-	95	-	-	2	2,5	2	4	165	2	-	11	2,5	1	10	225	3	-	-	-	-	-
34	-	-	-	-	-	-	96	-	-	11	9	1	19	166	-	-	4	-	-	3	227	-	-	-	1,5	23	9
36	8	-	-	-	-	-	97	-	-	2	1,5	1	3	167	1	2	6	4	-	4	228	-	-	-	-	4	-
39	4	-	21	7	3	13	98	-	-	-	2	-	-	168	1	2	5	4	-	2	231	1,5	-	28	2,5	-	-
40	-	-	-	3	-	2,5	101	1	-	-	1	-	1,5	169	1	1	8,5	4	-	3	232	1,5	-	13	1	-	-
41	7,5	1	32	13	6	36	102	2	1	-	4	1	8	170	2	2	23	8	1	13	233	7	9	8,5	3	4	25
42	-	-	11	6	1	7	103	4	4	-	22	2	33	171	1	-	11	6	1,5	10	234	6	10	6	2	13	39
43	3	-	-	100	-	83	104	4,5	5	-	24	6,5	45	172	-	-	-	1,5	-	3	235	1	2,5	-	1	-	7
44	-	3	-	10	-	2	105	-	-	-	34	2	16	173	-	-	-	6,5	-	3	236	-	-	-	1	-	4
45	2	-	-	76	1	-	106	-	-	-	17	1,5	19	174	-	-	-	1	-	-	242	-	-	-	-	-	3
46	-	-	-	3	-	-	107	-	-	-	2	1	2	176	-	-	3	-	-	2	243	-	-	-	-	-	3
47	-	-	-	1,5	-	-	108	1,5	-	-	-	-	-	177	-	-	-	-	-	1,5	245	6	13	17	1,5	-	-
50	1,5	1	6	4	1	2,5	109	-	-	-	-	1	-	178	1,5	-	11	2,5	-	8	246	8	8,5	25	2	-	-
51	17	6	25	10	5	13	110	-	-	-	-	-	-	179	1	-	4	1	-	3,5	247	17	21	6	3	10	36
52	1	1,5	4	2,5	1	3	111	-	-	-	-	1	-	180	17	1,5	-	-	8	1,5	248	8	6	-	1	3	8
53	1	1,5	8,5	2,5	1,5	6	114	-	-	2	-	-	-	181	3	1	-	-	5	1,5	249	-	-	-	-	-	2
54	1	-	11	4	1,5	8	115	7	5	51	13	5	45	182	-	-	-	-	1,5	1	250	-	-	-	-	-	1
55	3	-	21	7,5	5	19	116	2	2,5	19	5	2	14	183	-	-	13	3	-	2	257	-	2	-	-	-	-
56	-	-	-	1	1	3	117	1,5	3,5	45	17	8	31	184	-	-	6	4,5	-	3	258	-	1	-	-	-	-
57	-	-	-	2	1,5	2	118	1	2,5	8,5	4	1,5	7	185	-	-	-	2	-	2	259	25	19	7	-	-	-
59	29	-	-	26	1,5	-	119	-	-	-	1	1	3	186	-	-	-	-	-	3	260	12	5	-	-	-	-
60	-	-	-	35	-	-	120	-	-	-	2	-	2	189	-	-	8,5	-	-	5	261	3	2	-	-	2,5	6,5
61	-	-	-	40	-	-	121	-	-	-	1	-	-	190	-	-	4	-	-	2	262	-	-	-	-	-	3
63	2	1	8,5	5	1	5	122	-	-	-	2,5	-	-	191	-	-	15	2	-	5	263	-	-	-	-	-	-
64	1	1	2	-	3	1,5	123	-	-	-	-	1	-	192	-	-	36	3	-	3	264	-	-	-	-	-	-
65	2	2,5	8,5	3	3	9	126	-	-	2	-	-	1,5	193	1	-	17	2,5	1	5,5	269	-	-	-	-	-	5,5
66	-	-	4	2	1	4	127	2	1,5	6	2	1,5	7	194	1	-	2	1	1,5	3	270	-	-	-	-	-	1,5
67	1	1	36	17	2,5	28	128	4	4	21	5	4	17	195	-	-	-	-	1	-	273	17	19,5	4	-	-	-
68	-	-	17	6	1	11	129	2,5	3,5	100	13,5	3	21	197	1,5	-	2	-	-	4	274	21	36	83	7	-	-
69	-	-	4	3	3	5	130	7	8,5	34	8	3	29	198	2	1	92	46	3	100	275	4	8	21	2	1,5	3
70	-	-	6	7,5	-	1	131	1	2	6	3,5	1,5	13	199	1	-	19	15	1	39	276	-	-	2	1	-	17
71	-	-	-	-	1	-	132	-	-	-	1	1	4,5	200	-	-	2	3	-	10	277	-	-	-	-	-	3
73	-	-	-	28	-	-	133	-	-	-	2,5	-	1,5	201	-	-	-	1	-	13	287	5	2,5	-	-	-	-
74	17	-	-	20	-	-	137	-	-	-	-	-	-	202	-	-	17	4	-	7	289	-	-	-	-	1	25
75	-	-	4	1	-	1,5	139	1	-	4	-	-	2	203	-	-	15	1,5	-	5	290	-	-	-	3	-	1
76	2	2	11	3	-	3	140	1	-	4	-	-	2,5	204	4	1,5	25	2	-	4	301	27	9	2	-	-	-
77	79	25	70	32	24	47	141	2	1,5	17	4	1,5	9	205	1,5	-	45	4	-	3,5	302	100	100	4	1,5	1,5	-
78	5	3	17	8,5	3	10	142	1	5	11	2,5	1	11	206	6	1	64	4,5	1	4	303	23	23	1	6	6	43
79	-	1	6	4	1,5	7,5	143	2	4	13	4,5	1,5	11	207	1	-	13	5,5	-	1	304	4	3	-	42	100	39
80	-	-	2	1	1	2,5	144	1	2,5	15	5	1,5	12	208	-	-	-	1	1	4,5	305	-	-	-	10	23	7
81	-	-	30	15	2,5	28	145	-	-	8,5	2	1,5	5	209	-	-	-	4	-	1,5	306	-	-	-	1,5	-	-
82	-	-	2	1,5	1	3	146	-	-	-	-	-	2	210	1	-	-	1,5	-	-	346	-	-	-	-	-	91
83	-	-	6	1,5	1,5	2	147	-	-	-	-	-	1	211	4	-	-	-	-	-	347	-	-	-	-	-	22
84	-	-	-	1	-	-	148	-	-	-	-	-	1,5	212	-	-	-	-	-	-	348	-	-	-	-	-	3
85	-	-	-	-	-	-	151	3	1,5	4	-	-	1,5	213	-	-	-	-	-	1,5							
87	-	-	-	1,5	-	-	152	1,5	-	4	1,5	2	5	215	-	-	11	1	-	2,5							
88	-	-	4	8	-	-	153	1	-	6	1	-	3	216	-	-	8,5	1	-	1,5							

acétique en pyrazoline-2 10 (10). Cette dernière est ensuite oxydée par le tétracétate de plomb en pyrazole 2 (11).



Les spectres R.M.N. des pyrazoles 8 et 2 sont très voisins mais présentent une différence importante : alors que dans le pyrazole 8 les signaux des méthylènes en α du cycle pyrazolique se présentent en un seul massif entre 2,6 et 3,0 ppm, ceux du pyrazole 2 présentent deux triplets très déformés entre 2 et 2,3 ppm et 2,7-3 ppm.

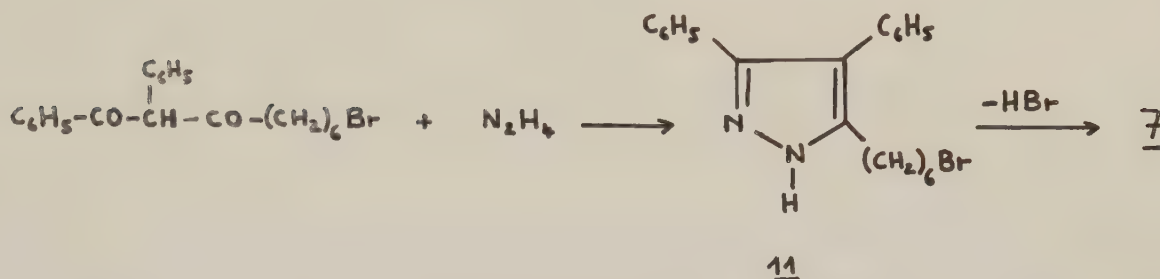
Conformément aux conclusions de JACKSON (10) et à une publication issue de notre laboratoire (12), la cyclisation de l'hydrazone 9 dans l'acide acétique conduit à l'isomère thermodynamique le plus stable des pyrazoline-2 10, c'est-à-dire à l'isomère trans. En effet, le proton H5 de la pyrazoline-2 obtenue a un déplacement chimique de 4,5 ppm et une constante de couplage $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 10$ Hz, valeurs correspondant à celles données par HASSNER et MICHELSON (13) pour la N-phénylpyrazoline-2 tétraméthylène-3,4 phényl-5 trans ($\delta = 4,35$ ppm, $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 9$ Hz) alors que l'isomère cis présente le couple $\delta = 5,06$ ppm, $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 12$ Hz.

Notons la position du proton H4 de la pyrazoline-2 trans 10 sous le massif aplati à 2,2-3,2 ppm qui résonne avec les protons méthyléniques en α de la double liaison C=N, les autres protons méthyléniques donnant des signaux sous la forme d'un massif complexe entre 1,2 et 2,2 ppm. Le proton H4 est donc couplé avec les protons méthyléniques voisins.

Il est important de signaler que le pyrazole 8 ne se réduit pas par AlLiH_4 dans les conditions employées pour réduire l'isopyrazole 4.

Essai de préparation du pyrazole 7

Nous avons prévu la synthèse suivante :



mais nous n'avons pas obtenu le pyrazole 11 ; avec des conditions douces (température ambiante dans l'alcool) on récupère la β dicétone bromée et si l'on force les conditions (reflux dans l'alcool, reflux en milieu acide chlorhydrique), elle se dégrade en désoxybenzoïne.

Transposition de la pyrazolénine 1

Suivant le mode opératoire décrit par WITTIG et HUTCHISON

(1) nous avons obtenu un produit identique à celui décrit par ces auteurs : point de fusion, spectre I.R., spectre de masse (pic moléculaire à $m/e = 302$) ; indiquons toutefois la présence d'un proton entre 0,5 et 1,1 ppm (tableau I) dans le spectre R.M.N. de ce produit, qui n'a pas été signalé dans la publication citée ; ce signal est un massif très aplati et correspond certainement à un proton du cycle cyclooctanique blindé par un noyau phényle.

Nous attribuons à ce produit, différent des pyrazoles 2 et 8, la structure isopyrazolique 4, d'après la nature des produits de réduction. Un reflux prolongé dans l'acide acétique ne le modifie pas.

De plus, la deutération par l'eau lourde - soude deutérée selon EVNIN (14) des protons du cycle cyclooctanique en α de la liaison $\text{C}=\text{N}$ est partielle : un seul proton de la région 2,3 ppm est échangé. Ceci est en accord avec la structure très tendue du système (15).

Signalons que le pyrazole 8 ne donne lieu à aucun échange du méthylène en position 5. Ceci s'explique par le fait que ces protons sont difficilement arrachables par la base en raison de la proximité du noyau phényle fixé sur l'azote (15).

Réduction par l'hydrure de lithium aluminium de
l'isopyrazole 4

Suivant le mode opératoire décrit par WITTIG (1) nous avons obtenu un produit 5a dont toutes les caractéristiques coïncident : point de fusion, spectre I.R., spectre R.M.N., spectre de masse (pic moléculaire à $m/e = 304$).

Cependant, le spectre R.M.N. de l'huile résiduaire obtenue en concentrant la phase étherée d'où l'on a cristallisé le produit précédent présente en plus du pic à 4,80 ppm, un pic semblable décalé de 4 Hz (pourcentage 40 % - 60 % respectivement) à 4,86 ppm ; de plus, un nouveau massif apparaît à côté du massif des protons aromatiques de 5a décalé d'une dizaine de herz vers les champs forts par rapport à 5a. Quant au signal élargi du NH (échangeable par D_2O), il présente une intensité égale à la somme des intensités des pics à 4,80 ppm et 4,86 ppm.

Le massif à champ fort des protons méthyléniques est très complexe, cependant on discerne entre 0,5 et 1,1 ppm le signal aplati caractéristique de l'isopyrazole.

La C.C.M. sur alumine avec éther comme éluant fait apparaître deux taches : la première ($R_f = 0,35$) correspond à la pyrazoline-2 5a, la deuxième ($R_f = 0,20$) correspond à l'isopyrazole 4. Cependant celui-ci ne présente pas en R.M.N. un signal unique à 4,86 ppm et le massif des protons phényliques ne correspond pas au massif signalé ci-dessus. L'huile résiduaire contient donc un troisième produit. Les expériences ci-dessous montreront qu'il s'agit d'une pyrazoline-2 5b isomère de 5a et présentant un même R_f que celle-ci sur alumine, éluant : éther.

Nous n'avons pu obtenir ce produit 5b pur.

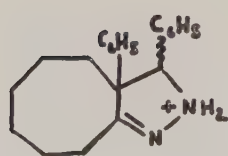
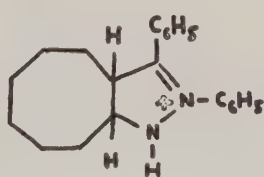
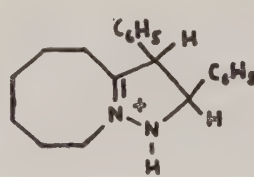
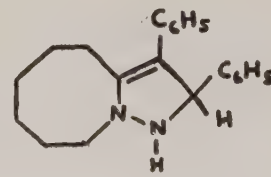
Le spectre R.M.N. du produit brut de la réduction donne pour les produits 5a et 5b les pourcentages relatifs de 77 % et 23 % respectivement.

Nous attribuons à ces produits la structure pyrazoline-2 5 cis et trans sur les bases suivantes :

- Le signal à 4,80 ppm (respectivement 4,86 ppm) dans le CDCl_3 est, par son déplacement chimique, semblable à celui du proton en 5 de la pyrazoline-2 10 (4,5 ppm) et par son absence de couplage avec un C-H (dans le CDCl_3 ce signal est un singulet élargi qui s'affine par addition d'eau lourde avec disparition du signal N-H) incompatible avec une structure 3.

- Dans le DMSO-d_6 , le signal du produit 5a apparaît à 4,70 ppm comme un doublet, $J = 4 \text{ Hz}$: il s'agit d'un couplage avec le NH qui disparaît par addition d'eau lourde. Ces couplages H-C-N-H ont déjà été signalés dans la littérature pour d'autres pyrazoline -2 substituées en position 5, aussi bien dans le CDCl_3 que dans le DMSO-d_6 (17).

- Dans l'acide trifluoroacétique, le spectre, bien que déplacé vers les champs faibles, a la même apparence, ce qui est compatible avec un cation dérivant d'une pyrazoline-2 12 (18), mais non avec des cations C-protonés (19), 13 ou 14, dérivant des pyrazolines-3, 3 ou 15 (provenant d'une éventuelle réduction du pyrazole 7).

12131415

- Le spectre de masse de la pyrazoline-2 5a et celui du mélange 40-60 des pyrazoline -2 5a et 5b présentent le même pic moléculaire à $m/e = 304$, ce qui élimine une structure pyrazolidine pour 5b.

Nous avons vérifié que la pyrazoline-2 5a ne s'oxyde pas à l'air (barbotage d'air dans une solution chloroformique), alors que l'on s'attendrait (4,5,6) à une oxydation facile des pyrazoline -3, 3 et 15. D'autre part, nos essais de réduction du mélange des pyrazolines 5 en pyrazolidines ont échoué : hydrogène dans le méthanol en présence d'oxyde de platine (20) et sodium dans le n-butanol (20).

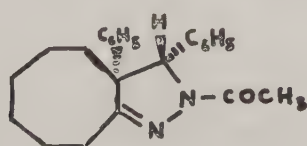
L'attribution de la stéréochimie "cis" ou "trans" aux pyrazoline -2 5a et 5b est plus délicate. Nous proposons la structure "cis" (par rapport aux deux phényles) pour le produit le plus abondant, 5a, en admettant que l'attaque de l'ion hydrure sur le carbone 5 a lieu préférentiellement par la face la moins encombrée de l'isopyrazole qui, d'après les modèles moléculaires, est celle opposée au phényle de la position 4.

Nous avons enfin constaté que les pyrazoline -2 5a et 5b ne s'isomérisent pas l'une dans l'autre par acidocatalyse (voir annexe de ce chapitre).

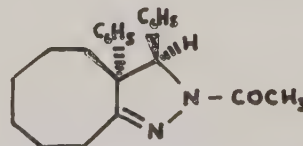
Réduction par le zinc-acide acétique de l'isopyrazole 4

Cette méthode permettrait, selon VAN ALPHEN (21), la réduction de certains pyrazoles en pyrazolidines.

Nous avons en fait obtenu deux produits acétylés qui ne sont que partiellement réduits et dont la R.M.N. donne des proportions sensiblement égales à celles de 5a et 5b ; nous les avons séparés par chromatographie sur alumine, éluant éther ($R_f = 0,3$ et $0,25$ respectivement). Nous attribuons à ces produits les structures 6a et 6b respectivement acétylpyrazoline-2 cis et trans.



6a



6b

En effet, le produit 6a présente un spectre R.M.N. voisin de celui de 5a : massif phényle entre 6,9 et 7,6 ppm (10 H), singulet à 5,20 ppm (1 H), massif entre 1,0 et 3,0 ppm avec singulet à 2,40 ppm (15 H).

Quant au produit 6b, son spectre R.M.N. est voisin de celui de 5b : massif phényle entre 6,6 et 7,2 ppm (10 H), singulet à 5,26 ppm (1 H), massif entre 1,1 et 2,9 ppm avec un singulet à 2,40 ppm (15 H) ; en outre, son spectre de masse présente un pic moléculaire à $m/e = 346$.

De plus, ces produits 6a et 6b ont été déacylés par l'acide chlorhydrique concentré en pyrazoline-2 5a et 5b respectivement. Inversement, la pyrazoline-2 5a a été acétylée par l'anhydride acétique (22) en 6a et le mélange 5a, 5b a été acétylé en mélange de même proportion 6a et 6b.

La réduction par le zinc-acide acétique est donc accompagnée d'une acétylation des pyrazoline -2 NH, obtenues intermédiairement, par l'acide acétique. Rappelons qu'on connaît déjà un exemple d'acétylation de pyrazoline-2 NH par traitement avec l'acide acétique (23).

Etude en spectrométrie de masse des pyrazoles 2 et 8 de l'isopyrazole 4 et des pyrazoline -2 10, 5a et 6b

Il s'agit, non pas de faire une étude détaillée de la fragmentation de phénylhexaméthylène-pyrazoles, isopyrazoles et pyrazoline -2, qui aurait nécessité l'étude de produits marqués, mais de dégager par analogie avec les résultats de la littérature, les différences de fragmentation notables pour les diverses structures proposées afin d'apporter une preuve supplémentaire de leur attribution.

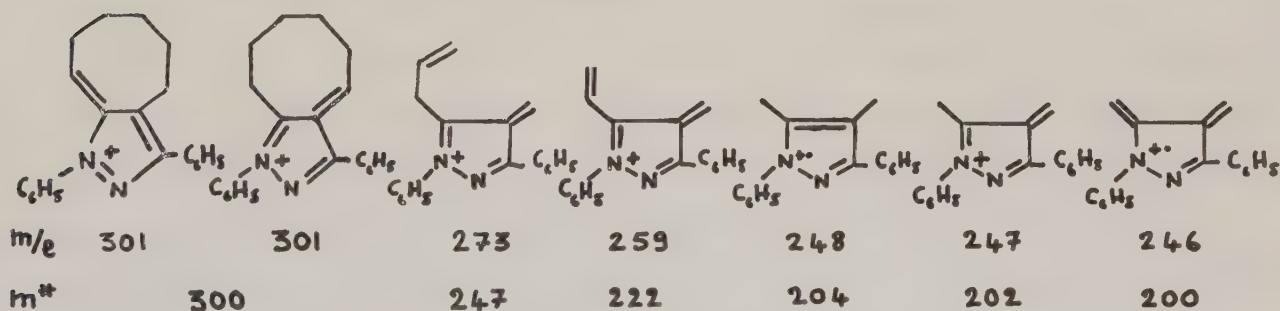
Les spectres des divers composés sont rassemblés dans le tableau II.

De l'examen de ce tableau, il ressort que les spectres des pyrazoles 2 et 8 sont très ressemblants mais se distinguent nettement de ceux de l'isopyrazole 4 ; les principales caractéristiques de ces deux

types de spectre sont indiquées ci-dessous :

— Les pyrazoles 2 et 8 sont beaucoup plus stables* sous l'impact électronique que l'isopyrazole 4 : $(W_M)_2^{**} = 18 \%$, $(W_M)_8 = 24 \%$ et $(W_M)_4 = 0,4 \%$; toutefois, leur stabilité est inférieure à celle des diphényl-1,5 et diphényl-1,3 pyrazoles ($W_M = 28,5 \%$ et 32% respectivement) bien que respectant le même ordre (24). Cette diminution de stabilité est attribuée à la présence de l'homocycle dans les pyrazoles 2 et 8 sur la base de deux résultats de la littérature : d'une part, la stabilité des méthylpyrazoles diminue quand le nombre de substituants méthyles donneurs augmente (25) ; d'autre part, les "amas" d'ions responsables de la diminution de stabilité des pyrazoles 2 et 8 par rapport aux diphényl-1,5 et diphényl-1,3 pyrazoles sont situés à des masses élevées (voir ci-dessous), qu'on obtient en effectuant la fragmentation de l'homocycle selon les schémas proposés par FETIZON et coll. (25) ; celui-ci a montré que la fragmentation initiale de l'hexaméthylène-4,5 pyrazole fait intervenir soit un clivage de type benzylique en position 4, soit un clivage de type phényle en position 5. Dans le cas du pyrazole 8, on trouve tous les métastables correspondant à la formation de ces ions à partir de l'ion moléculaire alors qu'on n'en trouve que quelques uns pour le pyrazole 2 ($m^* = 300, 249, 247$). Nous donnons ci-dessous les ions formés ainsi à partir du pyrazole 8 :

- Rupture de type benzylique :



* - Dans la suite de ce paragraphe, nous parlerons de stabilité étant entendu qu'il s'agit de stabilité sous l'impact électronique.

** - $W_M = \frac{I_{mol}}{I_{mol} + \sum I_{frag.}} \cdot 100 \%$, où W_M représente la stabilité de la molécule sous l'impact électronique, I_{mol} l'intensité du pic parent et $\sum I_{frag.}$ la somme des intensités des pics des fragments ionisés.

- Rupture de type phénylique :

m/e 274	260	246	234
m* 249	224	200	181,5

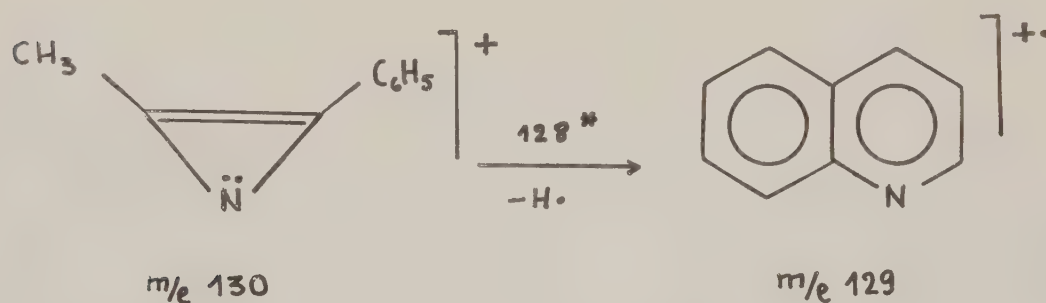
— La très grande instabilité du composé 4 ne peut s'expliquer pour une structure pyrazolique du type 7. En effet, GRANDBERG et coll. (24-25-27) ont montré que les N-méthyl - pyrazoles ($W_M > 20$ %) et N-benzyl-pyrazoles ($8,5 < W_M < 10,5$ %) sont assez stables.

Il faut donc s'attendre, pour une structure 7, à une fragmentation comparable à celle des pyrazoles 2 et 8, la rupture initiale de l'homocycle intervenant a priori en position 1.

Par contre, les mêmes auteurs (27) ont établi que les méthyl-benzylisopyrazoles sont moins stables que les pyrazoles correspondants (W_M de 6,1 à 8,85 % au lieu de 8,5 à 10,5 %), cela étant attribué à la perte d'un radical benzyle en position 4 de l'isopyrazole, ce qui conduit à des ions de structure pyrazolique. Ce type de fragmentation, appliqué à l'isopyrazole 4, conduirait par une rupture de type phénylique de l'homocycle en position 4 et selon les schémas de FETIZON et coll. (26) aux ions de masse élevée, analogues à ceux décrits ci-dessus pour le pyrazole 8 ; mais il n'explique pas d'une part la très grande différence de stabilité de 4 par rapport aux pyrazoles 2 et 8, d'autre part, la présence d'ions de masse intermédiaire ($114 \leq m/e \leq 231$) ayant une contribution au courant ionique total (58 %) nettement plus élevée que pour les pyrazoles 2 et 8 (respectivement 16 % et 14 %) : en effet, la différence de stabilité entre les N-phényles et C-phényles pyrazoles n'est pas aussi grande (W_M pour les diphenyl-1,5 et 1,3 pyrazole = 28,5 et 32 % contre 30 % pour le diphenyl-3,5 pyrazole). La rupture phénylique de l'homocycle en position 4 intervient donc certainement de façon minoritaire.

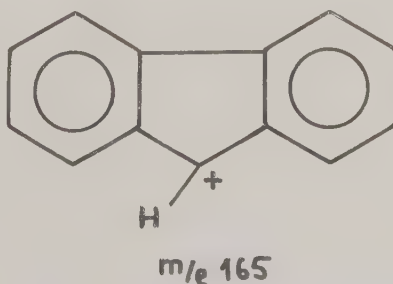
En revanche, la présence des deux ions très intenses à $m/e = 274$ ($W_{274} = 4,4 \% \quad m^* = 249$) et à $m/e = 198$ ($W_{198} = 4,9 \% \quad m^* = 129$) permet d'attribuer l'instabilité de l'isopyrazole 4 à la perte facile d'azote et de benzonitrile à partir de l'ion moléculaire (schéma 1). Nous donnons à ces deux ions des structures cyclopropénium et azacyclopropénium conformément aux travaux de GRANDBERG et coll. (24,25,27) et NISHIWAKI (28) sur les pyrazoles. La fragmentation de l'homocycle intervient ensuite à partir de ces deux ions (on n'observe pas le départ de radical phényle : absence des ions m/e 197 et 121 dans le spectre) pour conduire aux ions de masse intermédiaire observés : on relève dans le spectre un grand nombre de métastables rendant compte de leur formation (schéma 1).

D'après ce type de fragmentation, l'ion m/e 129, qui est le pic de base, provient à la fois de l'ion m/e 206 par perte de radical phényle ($m^* = 80,5$) et de l'ion m/e 130 qui se réarrange probablement en ion quinolinium ($m^* = 128$) : une structure de ce type a été proposée par GRANDBERG et coll. dans la fragmentation des méthylbenzylisopyrazoles (27) :



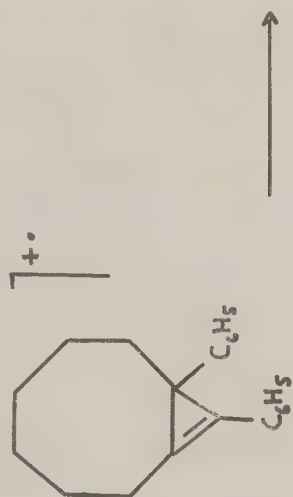
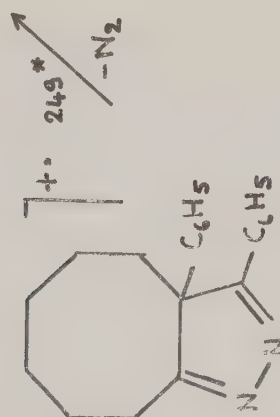
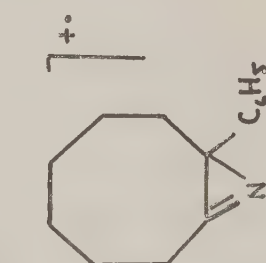
Aux faibles masses, on retrouve les ions à nombre pair d'électrons m/e 91, 77, 65, 63, 51, 39 caractéristiques des composés benzéniques.

Il est, de plus, intéressant de noter les diverses intensités de l'ion m/e 165 dans les spectres de masse de ces trois composés. Seuls 2 et 4 présentent ce pic alors que 8 ne le présente pas. Cet ion, de structure



Fragmentation de l'isopyrazole 4

m^*	m/e
245	259
221	246
219	245
196	232
194,5	231
173,5	218
172	217
155	206
134,5	192

 m/e 274 m/e 304 $-C_2H_5CNH$ 429^*  m/e 198

169	183
	170
122	155
103	143
	130
68	116

signalé dans la fragmentation des di- et triphényl- pyrazoles (24) et des diphényl-hétérocycles (29) prend naissance par fermeture d'une liaison entre les deux noyaux phényles en position ortho de ces cycles (24).

GRANDBERG a montré que, dans la série des diphényl- et triphényl-pyrazoles, c'est le diphényl-1,3 pyrazole qui présente cet ion avec la plus faible intensité (24). Cela est en accord avec les résultats obtenus pour 2, 4 et 8.

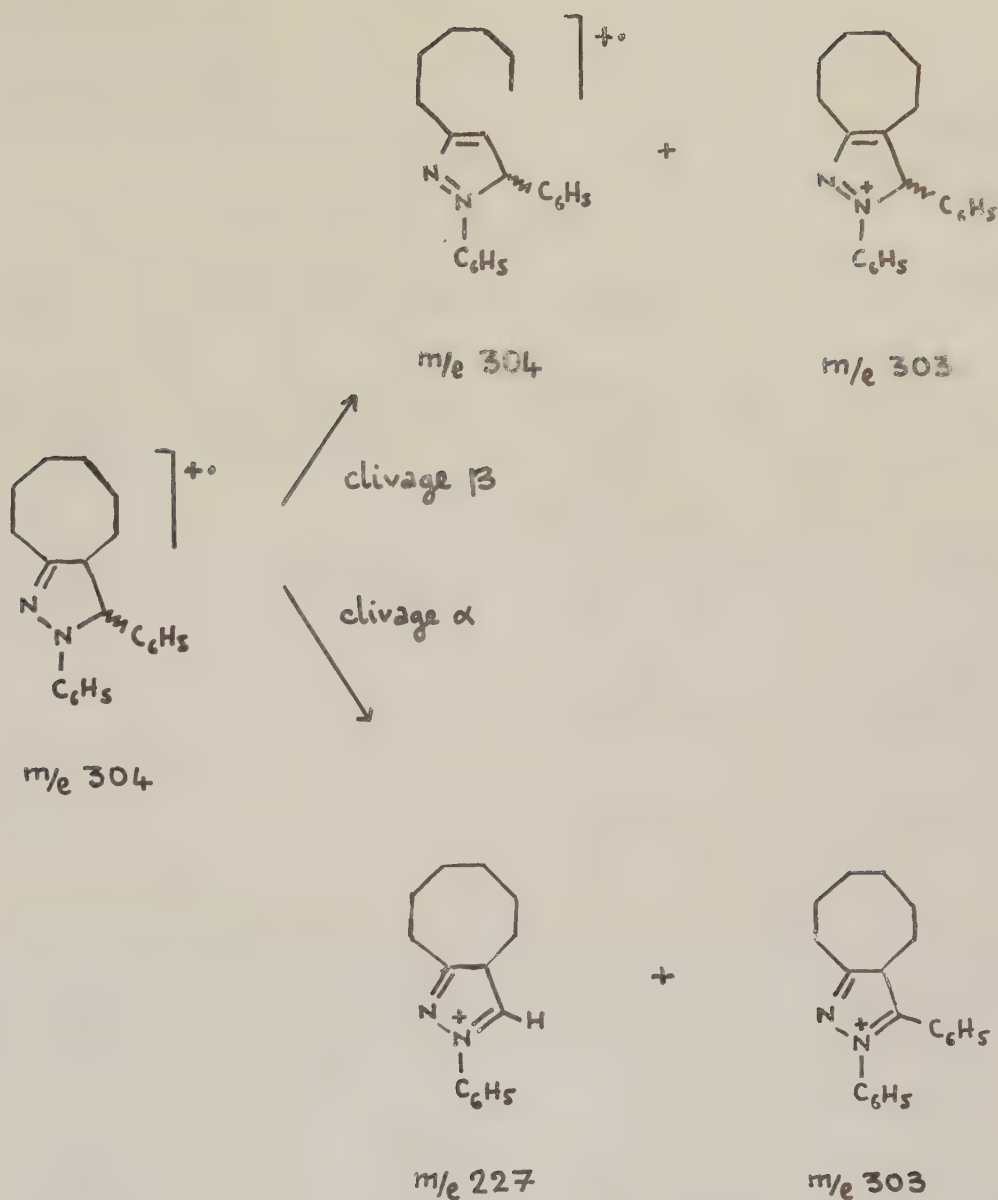
Les spectres de masse des pyrazoline-2 5a, 6b et 10 concordent également avec les structures assignées.

La première fragmentation est la perte d'un substituant de l'hétérocycle soit en α soit en β de l'azote sp^3 , ainsi que l'ont montré RABJOHN et SLOAN pour les alkyl-pyrazoline -2 (30).

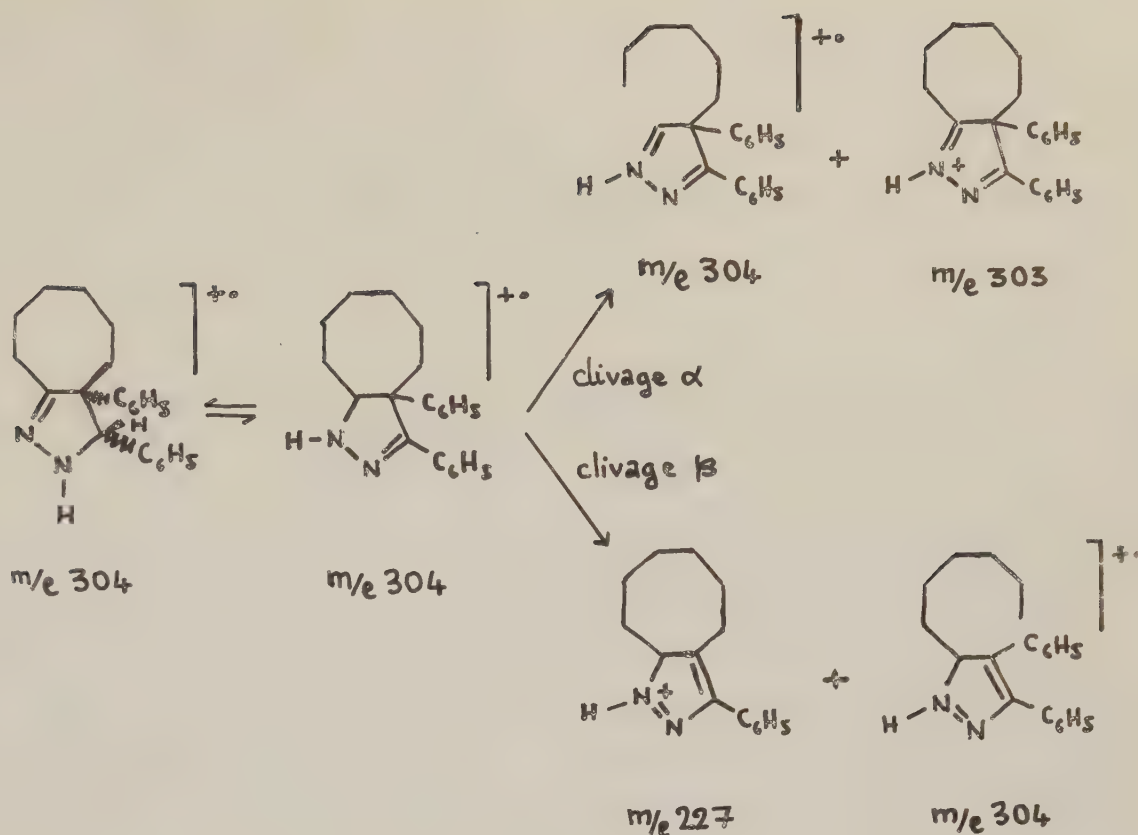
Récemment, certains chercheurs de notre laboratoire (31) ont montré au cours de la fragmentation d'alkyl- et aryl-1,3,5 pyrazoline -2 :

- la facilité de la rupture du substituant en α de l'azote sp^3 (la perte d'un atome d'hydrogène intervenant de façon minoritaire),
- l'isomérisation dans le sens d'une augmentation de la conjugaison par migration de la double liaison de la position -2 à la position 5 dans le cas de pyrazoline-2 NH (impossible pour les dérivés N-substitués),
- le départ de cétène [ions $M - (CH_2CO)^{1+}$ et $M - (CH_2CO)-H^{1+}$] à partir des N-acétyl-pyrazoline-2 suivi des fragmentations déjà décrites.

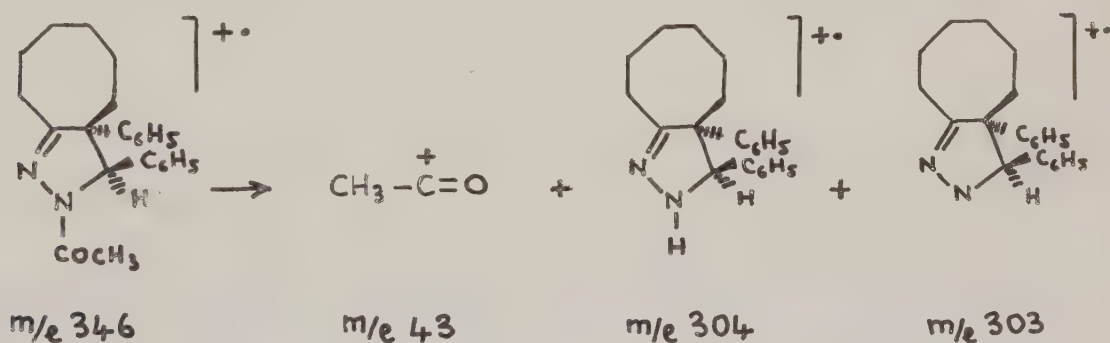
Ainsi, pour la pyrazoline-2 10 qui ne peut présenter le phénomène d'isomérisation, la perte de radical C_6H_5 à partir de la position 5 est prépondérante ($m/e = 227 : 23 \%$), les autres fragmentations initiales intervenant de façon minoritaire :



Par contre, pour la pyrazoline-2 5a, l'isomérisation en phényl-3 pyrazoline-2 est prépondérante et la fragmentation principale est la rupture phénylique (en α de l'azote sp^3) de l'homocycle. On constate aussi que la rupture du substituant phényle en β de l'azote sp^3 et celle d'un proton sont minoritaires par rapport à la fragmentation précédente ($m/e\ 227$: 1,5 % de l'intensité du pic parent ; $m/e\ 303$ = 6 % de l'intensité du pic parent) .



Enfin, dans le cas de l'acétyl-1 pyrazoline-2 6b trans, la fragmentation initiale concerne la perte de cétène (m/e 304 et m/e 303), puis la fragmentation correspond à celle de la pyrazoline-2 NH :



Dans les trois cas, 10, 5a et 6b, les ions formés ainsi suivent ultérieurement des fragmentations analogues à celles déjà abordées pour les pyrazoles et isopyrazole 2, 4 et 8 : on retrouve les mêmes séries de pics.

Notons la présence de l'ion m/e = 165 dans les trois spectres.

- ANNEXE DU CHAPITRE I -

ESSAI D'ISOMERISATION CIS-TRANS EN MILIEU ACIDE
DES PYRAZOLINE -2 5 ET 6

Nous avons effectué successivement l'hydrolyse par l'acide chlorhydrique concentré des pyrazoline -2 6a et 6b isolées pures, puis la réacylation par l'anhydride acétique avec catalyse acide des pyrazoline -2 NH 5 obtenues. Sur la base des spectres R.M.N. dans le CDCl_3 (dont les signaux du proton 5 à 4,80 ; 4,86 ; 5,20 et 5,26 ppm sont caractéristiques), nous avons observé pour ces deux produits les séquences respectives : 6a $\longrightarrow$ 5a $\longrightarrow$ 6a et 6b $\longrightarrow$ 5b $\longrightarrow$ 6b.

Ces expériences ont également été effectuées sur le mélange 6a-6b obtenu dans la réduction avec le zinc-acide acétique : nous avons constaté que les proportions des mélanges 5a-5b et 6a-6b, déterminées par R.M.N., obtenus successivement par hydrolyse et acétylation, sont égales à celle du couple de départ.

Les pyrazoline -2 5 et 6 ne présentent donc pas le phénomène d'isomérisation cis-trans acido-catalysée.

Pour discuter ce résultat, rappelons les divers mécanismes d'isomérisation acide de pyrazoline -2 aboutissant à une épimérisation aux positions 4 ou 5 proposés par MICHELSON dans sa thèse (32) et récemment analysés par PAPPALARDO (33) :

1 - Mécanismes nécessitant la présence d'au moins un hydrogène en position 4 et rendant possible l'incorporation de deutérium en position 4 dans le cas d'une acido-catalyse par le deutérium D^+ :

a) épimérisation du C_4 par passage par la pyrazoline-3

qui est ensuite protonée en position 4.

b) épimérisation du C₄ et/ou du C₅ par ouverture de la liaison 1-5 : il s'agit du mécanisme inverse de celui de cyclisation d'hydrazones écrit comme une réaction électrocyclique (34).

2 - Mécanismes ne nécessitant pas la présence d'un hydrogène en position 4 et n'impliquant pas l'incorporation de deutérium en position 4 :

a) mécanisme non concerté d'épimérisation du C₅ par rupture de la liaison 1,5 au niveau de la pyrazoline protonée en position 1.

b) mécanisme concerté d'épimérisation du C₄ et/ou du C₅ par ouverture de la liaison 4-5 : il s'agit du mécanisme inverse de celui proposé pour la cyclisation acidocatalysée d'azines (35) et pour la réaction de la diméthyl 1-2 hydrazine avec les composés carbonylés (36).

L'existence du mécanisme par épimérisation du C₄ faisant intervenir une pyrazoline-3 intermédiaire a été implicitement montrée par l'étude de la protonation des pyrazoline-3 et du mécanisme de la condensation des hydrazines et des α -étones (37).

Un tel mécanisme - ou un mécanisme du type 1b - ne peut intervenir pour les pyrazoline-2 5 et 6 puisqu'elles sont 4,4 disubstituées. Toutefois, le résultat négatif de leur isomérisation acidocatalysée ne suffit pas pour exclure l'intervention de mécanismes du type 2 dans l'isomérisation acidocatalysée des pyrazoline-2 .

On peut en effet avancer que les conditions utilisées ne sont pas assez dures ou que dans le cas d'une ouverture 1-5 du type 2a, la vitesse de la formation ultérieure de la liaison 1-5 est supérieure à la vitesse de rotation autour de la liaison C₄-C₅ pour le cas particulier étudié.

Rappelons d'autre part que deux expériences, effectuées par certains chercheurs de notre laboratoire (38 et 39) sur des pyrazoline-2 monosubstituées en 4 — paranitrophényl-1 diméthyl-3,4 phényl-5 pyrazoline-2 et acétate de diphényl-1',5' androstanolo-17 β (3,2-C) pyrazoline-2 — impliquent une épimérisation du carbone en position 5.

- PARTIE EXPERIMENTALE -

Points de fusion, non corrigés, en capillaire. Spectres R.M.N. enregistrés sur l'appareil Varian T-60 de notre laboratoire. Spectres de masse enregistrés à 70 eV par le Dr. RIVERA du Patronato Juan de la Cierva de Barcelone, sur un appareil AEI MS 902S.

Diphényl-1,3 hexaméthylène-4,5 pyrazole, 8.

On chauffe à reflux pendant 2 heures en présence de quelques gouttes d'acide chlorhydrique dans 100 cm³ d'alcool absolu, 4,3 g de phénylhydrazine et 9,2 g de benzoyl-2 cyclooctanone (préparée par action du chlorure de benzoyle sur le morpholino cyclooctène). On concentre : l'huile cristallise à froid, F = 135-6°, Rdt = 10 %.

Phénylhydrazone de la benzylidène-2 cyclooctanone, 9.

On laisse une nuit au réfrigérateur le mélange des solutions alcooliques de phénylhydrazine et de benzylidène-2 cyclooctanone (préparée selon le mode opératoire de BRAUDE (40)). On obtient un précipité, F = 109-110°, Rdt = 60 %.

R.M.N. (CDCl₃) : Homocycle : CH₂ en α : 2,3-3,1 (m), en β et γ : 1,25-2,1 (m) - H vinylique : caché par C₆H₅ - C₆H₅ : 7,0-7,8 (m) NH : 3,1-4,0.

Diphényl-1,5 hexaméthylène-3,4 pyrazoline-2, 10.

La phénylhydrazone 9 est mise à reflux 6 heures dans l'acide acétique. On chasse ensuite l'acide acétique et l'huile résiduelle cristallise, F = 137-9° (éther-éther de pétrole), Rdt = 70 %.

Diphényl-1,5 hexaméthylène-3,4 pyrazole, 2.

Une solution de pyrazoline 10 (0,5 g) dans 10 cm³ de chlorure de méthylène est traitée à la température ambiante avec 0,9 g de tétracétate de plomb dans 10 cm³ de chlorure de méthylène. Après 24 heures, les composés contenant du plomb sont éliminés en additionnant de l'acide acétique dilué suivi par l'addition d'hydrate d'hydrazine jusqu'à ce que la couleur brune de dioxyde de plomb disparaisse en agitant. La solution est séchée (CO₃K₂) et le chlorure de méthylène chassé. L'huile résiduelle est chromatographiée sur alumine avec un mélange éther-éther de pétrole (87-13), on obtient ainsi le pyrazole 2 (Rf = 0,55) qui n'a pu être cristallisé. Rdt = 55 %.

(7-bromo-heptanoyl) désoxybenzoïne :

Cette dicétone a été préparée selon le mode opératoire que WITTIG (41) a utilisé pour la synthèse de l'acétyl désoxybenzoïne.

Le sel de sodium de la désoxybenzoïne est obtenu en traitant 4 g de désoxybenzoïne avec 2,3 g d'amidure de sodium dans l'éther anhydre sous hydrogène durant 6 heures. A la solution filtrée on ajoute à froid 11,8 g du chlorure de l'acide bromo-7 oenanthylique (42) en solution dans 25 cm³ d'éther et on laisse reposer une nuit. On agite ensuite avec de l'eau, puis avec une solution diluée de carbonate de sodium. On sèche, puis on concentre : F = 52-4° (éther-éther de pétrole). Rdt = 30 %.

R.M.N. (CDCl₃) : CH₂Br : 3,4 (t) ; CH₂CO : 2,6 (t) ; (CH₂)₄ : 1,1-2,1 (m) (C₆H₅)-CH : 6,7 (s) ; C₆H₅ : 7,1-7,7 (m).

Diphényl-3,3 hexaméthylène-4,5 pyrazolénine, 1 ; diphényl-3,4 hexaméthylène-4,5 isopyrazole, 4 ; hexaméthylène-3,4 diphényl-4,5 pyrazoline-2 "cis" 5a.

Le mode opératoire est celui décrit dans la publication de WITTIG et HUTCHISON (1).

Hexaméthylène-3,4 diphényl-4,5 pyrazoline-2 "trans" 5b.

L'huile résiduelle obtenue en concentrant la phase étherée d'où l'on a cristallisé le produit 5a, contient 40 % d'isomère "cis" et 60 %

d'isomère "trans" 5b. Nous n'avons pu obtenir pure la pyrazoline 5b à partir du mélange, ni par cristallisation fractionnée ni par chromatographie.

Essai d'oxydation des pyrazoline -2, 5 :

Le mélange des pyrazoline -2, 5a et 5b, est mis en solution dans le chloroforme et l'on fait barbotter un courant d'air durant 8 heures. Après concentration, on récupère le mélange initial.

Acétyl-1 hexaméthylène-3,4 diphényl-4,5 pyrazoline -2 "cis" et trans", 6a et 6b :

1 g d'isopyrazole 4 est mis à reflux avec 2 g de poudre de zinc dans l'acide acétique 80 % durant 2 heures. On reprend par l'eau, extrait à l'éther, lave à l'eau, puis au bicarbonate de sodium, et de nouveau à l'eau. On sèche et concentre : l'huile résiduelle qui contient 75 % de dérivé 6a et 25 % de dérivé 6b (R.M.N.), est chromatographiée sur alumine avec de l'éther : on obtient ainsi les acétyl-1 pyrazolines-2 6a et 6b pures : 6a, $R_f = 0,30$; $F = 117-8^\circ$; 6b, $R_f = 0,25$; $F = 136-7^\circ$.

Hydrolyse des acétyl-1 pyrazoline -2 6a et 6b :

On dissout le mélange d'acétyl-pyrazolines dans l'acide chlorhydrique concentré contenant juste la quantité nécessaire de dioxanne pour la solubilisation. Après une nuit à la température ambiante, on reprend par l'eau, alcalinise avec de la soude, extrait au chloroforme, puis concentre : on obtient les pyrazoline -2 NH, 5a et 5b.

Acétylation des pyrazoline -2 NH 5a et 5b :

On chauffe une heure à reflux dans l'anhydride acétique en présence d'une goutte d'acide sulfurique. On reprend par l'eau, alcalinise avec de la soude, extrait à l'éther et on concentre : le dérivé acétylé précipite.

Deutération du pyrazole 8 et de l'isopyrazole 4 :

0,5 g de produit à deutérer est mis à reflux durant 24 heures dans 5 cm³ d'eau lourde, à laquelle on a ajouté 80 mg de sodium, et dans la quantité juste suffisante de diéthane pour la solubilisation. On extrait à l'éther, lave à l'eau et concentre : le produit obtenu est examiné en R.M.N.

BIBLIOGRAPHIE

1. G. WITTIG et J.J. HUTCHISON, *Annalen*, 741, 89 (1970).
2. J. ELGUERO, R. JACQUIER et D. TIZANE, *Bull. Soc. Chim. France*, 1121, (1970).
3. J.L. AUBAGNAC, J. ELGUERO et R. JACQUIER, *Bull. Soc. Chim. France*, 3292 (1970).
4. P. BOUCHET, J. ELGUERO et R. JACQUIER, *Tetrahedron*, 22, 2461 (1966).
5. R. HUISGEN et H. GOTTHARDT, *Chem. Ber.*, 101, 839 (1968).
6. P. BOUCHET, J. ELGUERO et R. JACQUIER, Résultats non publiés.
7. R. BAUMES, G. TARRAGO et R. JACQUIER, Résultats non publiés et R. BAUMES, Thèse, Montpellier, 1973.
8. R. BAUMES, J. ELGUERO, R. JACQUIER et G. TARRAGO, Résultats soumis pour publication à *Tetrahedron*.
9. G. COISPEAU, J. ELGUERO et R. JACQUIER, *Bull. Soc. Chim. France*, 689, (1970).
10. H. FERRES et W.R. JACKSON, *Chem. Comm.*, 1892 (1971).
11. W.A.F. GLADSTONE et R.O.C. NORMAN, *J. Chem. Soc. (C)*, 1536 (1966).
12. G. COISPEAU, J. ELGUERO, R. JACQUIER et D. TIZANE, *Bull. Soc. Chim. France*, 1581 (1970).
13. A. HASSNER et M.J. MICHELSON, *J. Org. Chem.*, 27, 298 (1962).
14. A.B. EVNIN, D.R. ARNOLD, L.A. KARNISCHKY et E. STROM, *J. Amer. Chem. Soc.*, 92, 6218 (1970).
15. J.L. AUBAGNAC, J. ELGUERO et R. JACQUIER, *Bull. Soc. Chim. France*, 3517 (1967).
16. W.S. BREY et C.M. VALENCIA, *Canad. J. Chem.*, 46, 810 (1968).
17. T. SASAKI, S. EGUCHI et A. KOJIMA, *J. Heterocyclic Chem.*, 5, 243 (1968).
18. J. ELGUERO et R. JACQUIER, *Tetrahedron Letters*, 1175 (1965).
19. J.L. AUBAGNAC, J. ELGUERO et R. JACQUIER, *Bull. Soc. Chim. France*, 3316 (1969).
20. R.J. CRAWFORD, A. MISHRA et R.J. DUMMEL, *J. Amer. Chem. Soc.*, 68, 3959 (1966).

21. J. VAN ALPHEN, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 62, 485 (1943).
 22. J. VAN ALPHEN, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 62; 212 (1943).
 23. S.G. BEECH, J.H. TURNBULL et W. WILSON, J. Chem. Soc., 4686 (1952).
 24. R.A. KHMEL'NITSKII, A.P. KRASNOSHCHEK, A.A. POLYAKOVA, I.I. GRANDBERG, J. Org. Chem. (USSR), 4, 672 (1968).
 25. R.A. KHMEL'NITSKII, A.P. KRASNOSHCHEK, A.A. POLYAKOVA et I.I. GRANDBERG, J. Org. Chem. (USSR), 3, 1497 (1967).
 26. M. FETIZON, H.E. AUDIER, J. BOTTIN et J.C. TABET, Bull. Soc. Chim. France, 8, 2911 (1971).
 27. R.A. KHMEL'NITSKII, A.P. KRASNOSHCHEK, A.A. POLYAKOVA, I.I. GRANDBERG et V.I. MINKIN, J. Org. Chem. (USSR), 4, 1626 (1968).
 28. T. NISHIWAKI, J. Chem. Soc. (B), 885 (1965).
 29. J.H. BOWIE, P.F. DONAGHUE, H.J. RODDA et B.K. SIMONS, Tetrahedron, 24, 3965 (1968).
 30. N. RABJOHN et K.B. SLOAN, J. Heterocyclic Chem., 7, 1273 (1970).
 31. M.J. RAMOS, Thèse, Montpellier, 1973.
 32. M.J. MICHELSON, Thèse, University of Colorado, 1962.
 33. L. PAPPALARDO, Thèse, Montpellier, 1971.
 34. J. ELGUERO, Bull. Soc. Chim. France, 1925 (1971).
 35. J. ELGUERO, R. JACQUIER et C. MARZIN, Bull. Soc. Chim. France, 4119 (1970).
 36. J.P. CHAPELLE, J. ELGUERO, R. JACQUIER et G. TARRAGO, Bull. Soc. Chim. France, 3147 (1970).
 37. J. ELGUERO et R. JACQUIER, J. Chim. Phys., 63, 1242 (1966).
 38. J. ELGUERO, R. JACQUIER et C. MARZIN, Tetrahedron Letters, 3099 (1970).
 39. R. JACQUIER et G. MAURY, Bull. Soc. Chim. France, 306 (1967).
 40. E.A. BRAUDE, W.F. FORBES, G.F. GOFTON, R.P. HOUGHTON et E.S. WAIGHT, J. Chem. Soc., 4711 (1957).
 41. G. WITTIG, F. BANGERT et H. KLEINER, Ber., 61, 1142 (1928).
 42. F. SALMON-LEGAGNEUR, Bull. Soc. Chim. France, 411 et 1345 (1956).
-

CHAPITRE II

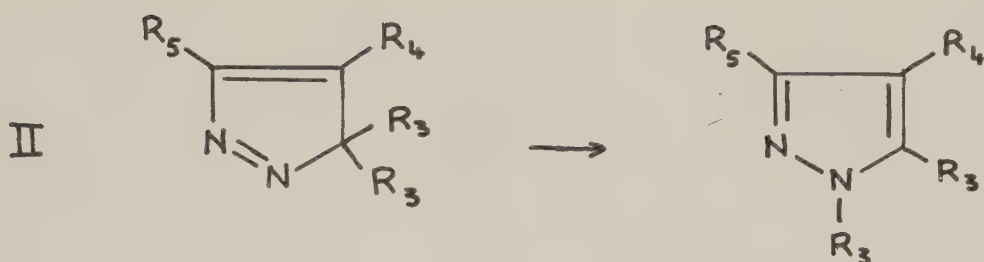
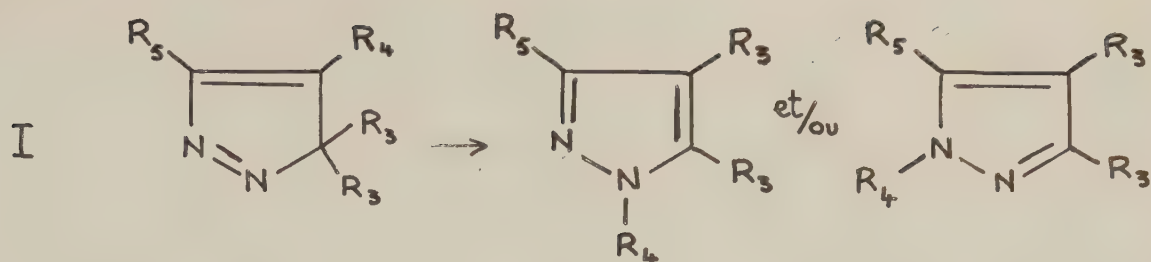
TRANSPOSITION ACIDOCATALYSEE DES PYRAZOLENINES DISUBSTITUEES -3,3

Dans le chapitre précédent, nous avons montré que la transposition de la diphényl-3,3 hexaméthylène-4,5 pyrazolénine dans l'acide acétique ne conduit pas, comme l'avaient écrit WITTIG et HUTCHISON (1), à un pyrazole, mais au diphényl-3,4 hexaméthylène-4,5 isopyrazole. WITTIG et HUTCHISON (1) avaient attribué au produit de transposition une structure pyrazolique par analogie avec les travaux de VAN ALPHEN (2) et HUTTEL (3) sur les transpositions acido-catalysées de pyrazolénines disubstituées-3,3. Nous nous sommes demandés si ces travaux de référence n'étaient pas à leur tour érronés et nous avons donc décidé d'examiner un exemple typique de transposition de VAN ALPHEN-HUTTEL.

La transposition de VAN ALPHEN-HUTTEL : Rappel bibliographique

La transposition de pyrazolénines disubstituées-3,3 a fait l'objet de travaux de VAN ALPHEN en 1943 (2), puis de HUTTEL en 1960 (3). Ils ont observé essentiellement deux types de transposition que l'on peut résumer ainsi :

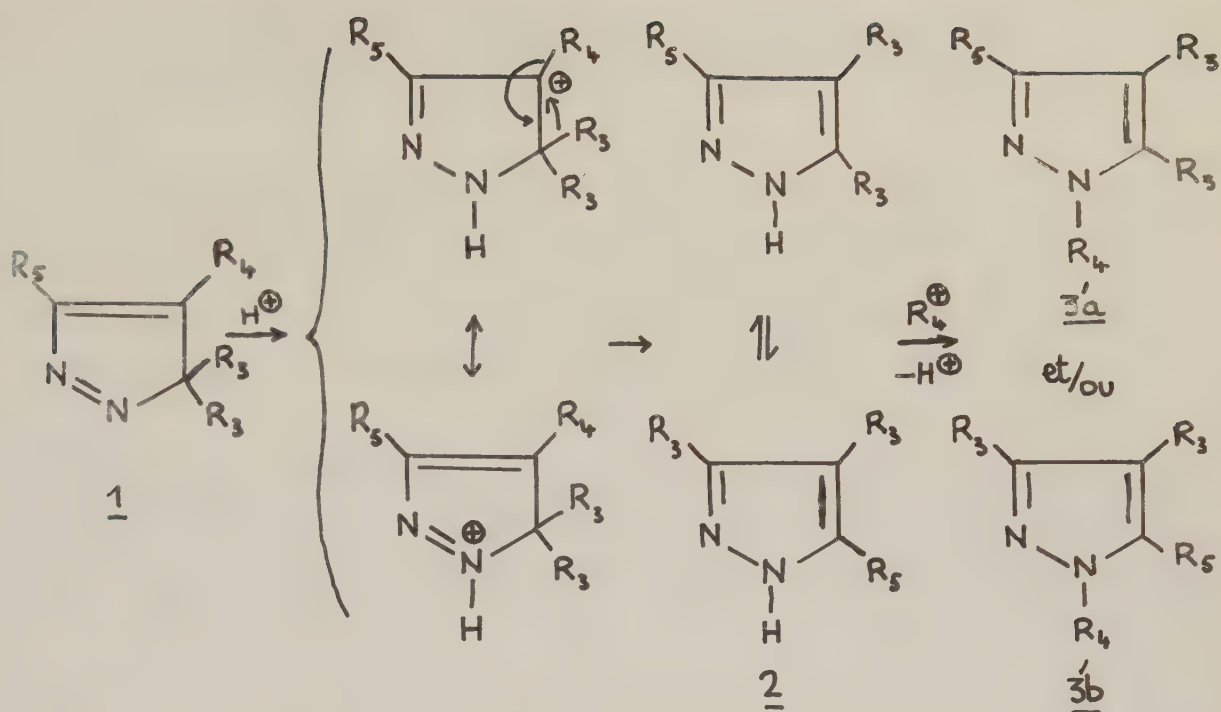
type



La transposition de VAN ALPHEN-HÜTTEL de type I intervient uniquement si R_4 est un hydrogène ou un groupe ester. Celle du type II a lieu quand R_3 est un groupe aryle, et d'autant plus facilement que la réaction est effectuée à température élevée.

La transposition peut se faire de plusieurs manières : thermique, baso-catalysée, acido-catalysée, soit dans l'acide sulfurique concentré à froid, soit à reflux dans l'acide acétique. Le dernier cas est le plus intéressant quand il y a des groupes carbéthoxy, car elle ne s'accompagne pas de saponification ou décarboxylation.

Le mécanisme que HÜTTEL (3) propose pour la transposition acido-catalysée du type I (celui de la transposition du type II n'est pas connu) est le suivant :



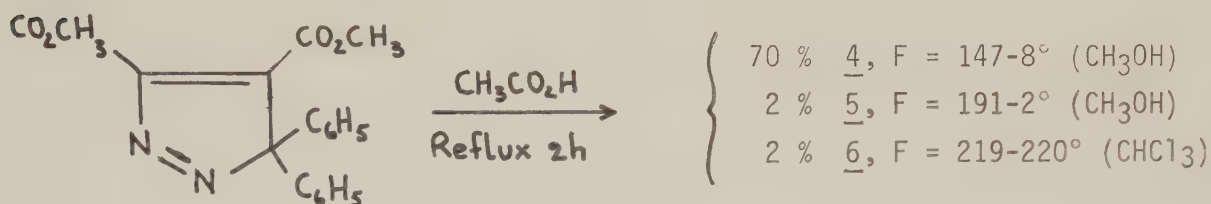
Si $R_4 = H$, on obtient par reflux dans l'acide acétique, le pyrazole NH 2 et si $R_4 = CO_2CH_3$, ils prétendent obtenir un N-carbométhoxy-pyrazole 3 (les auteurs n'ont pu préciser sur quel azote aurait lieu la réaction). Dans l'acide sulfurique à froid, on obtient dans les deux cas le pyrazole NH, le groupe CO_2CH_3 s'hydrolysant dans ces conditions.

Pourtant certaines expériences de ces mêmes auteurs étaient en contradiction avec la dernière partie du mécanisme proposé : VAN ALPHEN (2) a montré que l'on ne peut pas transformer le pyrazole 2 en dérivé N-carbométhoxy 3 en le traitant par le chlorocarbonate de méthyle ou l'anhydride acétique et HUTTEL (3) n'a pas réussi à trapper l'ion acylium, $[CO_2CH_3]^+$, en utilisant les bases plus nucléophiles que le pyrazole de transposition 2. Enfin, la preuve de la structure du N-carbométhoxy-pyrazole 3 ($R_4 = CO_2CH_3$) (réduction par le zinc-acide acétique en pyrazolidine) est en contradiction avec nos propres résultats (chapitre précédent).

En fonction de ces remarques, nous avons choisi d'examiner un cas de transposition du type I avec $R_4 = CO_2CH_3$.

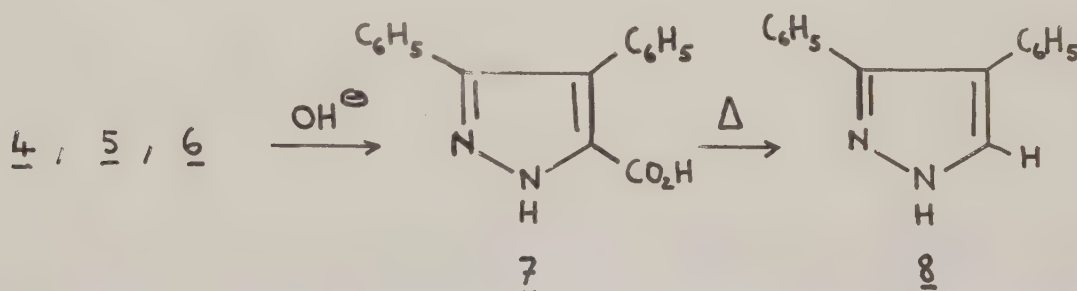
Résultats : Transposition dans l'acide acétique
de la diphényl-3,3 dicarbométhoxy-4,5 pyrazolénine 1'.

D'après VAN ALPHEN (2), cette réaction conduit à un produit unique de structure 3'a ou 3'b ($R_3 = C_6H_5$, $R_4 = R_5 = CO_2CH_3$). Nous avons effectivement isolé comme produit principal de la réaction un produit 4, ayant le point de fusion décrit par VAN ALPHEN ($F = 150^\circ$) (3), mais nous observons aussi la formation de deux produits minoritaires 5 et 6.



Les spectres R.M.N. (tableau I) et la composition centésimale montrent que les deux premiers sont des isomères du produit de départ et que le troisième ne contient plus qu'un groupe carbométhoxy.

D'autre part, les trois produits conduisent par saponification au diphényl-3(5),4 carboxy-5(3) pyrazole 7, que nous avons décarboxylé en diphényl-3(5),4 pyrazole 8 :



ce qui élimine l'intervention d'une transposition de type II, qui aurait conduit au diphényl-1,5 dicarbométhoxy-3,4 pyrazole [ce produit est d'ailleurs connu ; il fond à 97° (4)].

La structure du produit 6 est facile à établir : il s'agit du diphényl-3(5),4 carbométhoxy-5(3) pyrazole, que VAN ALPHEN (2) obtient en traitant le produit $F = 150^\circ$ par l'acide sulfurique. Nous avons effectué

les expériences suivantes qui démontrent sans ambiguïté la structure de ce produit.

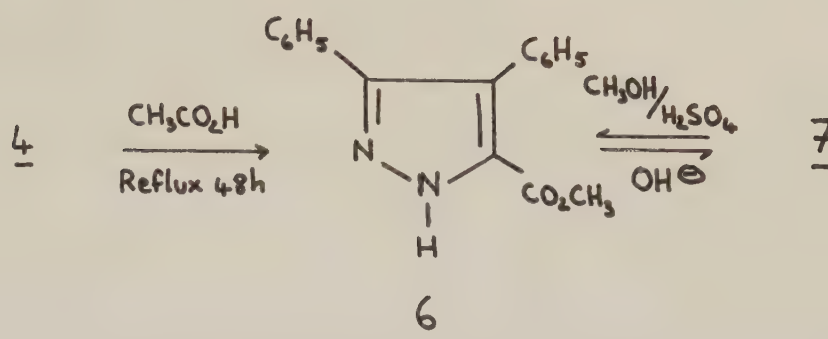


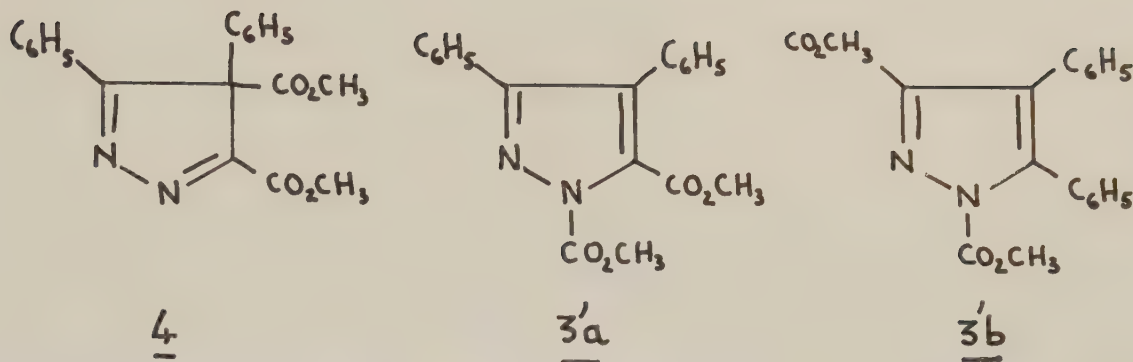
TABLEAU I

Spectres R.M.N. dans le deutérochloroforme des
pyrazolénines, isopyrazoles et pyrazoles

Composé	<u>1'</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>8</u>
CO ₂ CH ₃	3,78 4,04	3,70 3,86	3,88 3,98	3,75	*
C ₆ H ₅	7,1-7,6	7,1-7,55 (8H) 7,3-8,15 (2H)	6,9-7,6	7,2-7,6	7,1-7,5

(*) le proton pyrazolique à 7,69.

La structure du produit majoritaire, 4, a été déterminée par réduction par le zinc-acide acétique : il a été ainsi possible de prouver que le produit 4 est un isopyrazole, le diphényl-3,4 dicarbométhoxy-4,5 isopyrazole et non un N-carbométhoxy-pyrazole 3' comme l'avaient pensé VAN ALPHEN (2) et HUTTEL (3).

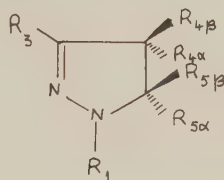


La R.M.N. du produit brut de réduction présente à côté des signaux du produit de départ (20 %) et du diphényl-3(5),4 carbométhoxy-5(3) pyrazole 6 (5 %), ceux correspondant à un mélange de deux produits de pourcentage relatif : 70 % 9 - 30 % 10. Séparés par chromatographie sur colonne et recristallisés, ils fondent respectivement à $186-7^\circ$ (méthanol) et $159-60^\circ$ (éther).

Leurs spectres R.M.N. dans le $CDCl_3$ (tableau II) présentent un singulet aux champs faibles attribuable au proton de la position 5. Ce signal se déplace mais ne change pas de multiplicité dans le spectre en solution trifluoroacétique, en accord avec la N- protonation des pyrazoline-2 (5). De plus, traités séparément par l'acide chlorhydrique concentré, on obtient à partir de 9 et 10 respectivement les produits 11 et 12 dont la R.M.N. (tableau II) et l'I.R. (partie expérimentale) montrent la disparition du groupement acétyle ; dans le $DMSO-d_6$, on observe dans ces produits un doublet pour le proton H_5 dû à un couplage H-N-C-H, caractéristique d'une structure pyrazoline-2 monosubstituée en 5 et disubstituée en 4 (chapitre précédent). Ce couplage et le signal du NH disparaissent par addition d'eau lourde.

Ces résultats, analogues à ceux obtenus dans la réduction Zn/CH_3CO_2H du diphényl-3,4 hexaméthylène-4,5 isopyrazole (chapitre précédent), nous permettent d'attribuer aux produits 9 et 10 une structure acétylpyrazoline-2, ce qui démontre sans ambiguïté la structure de l'isopyrazole 4.

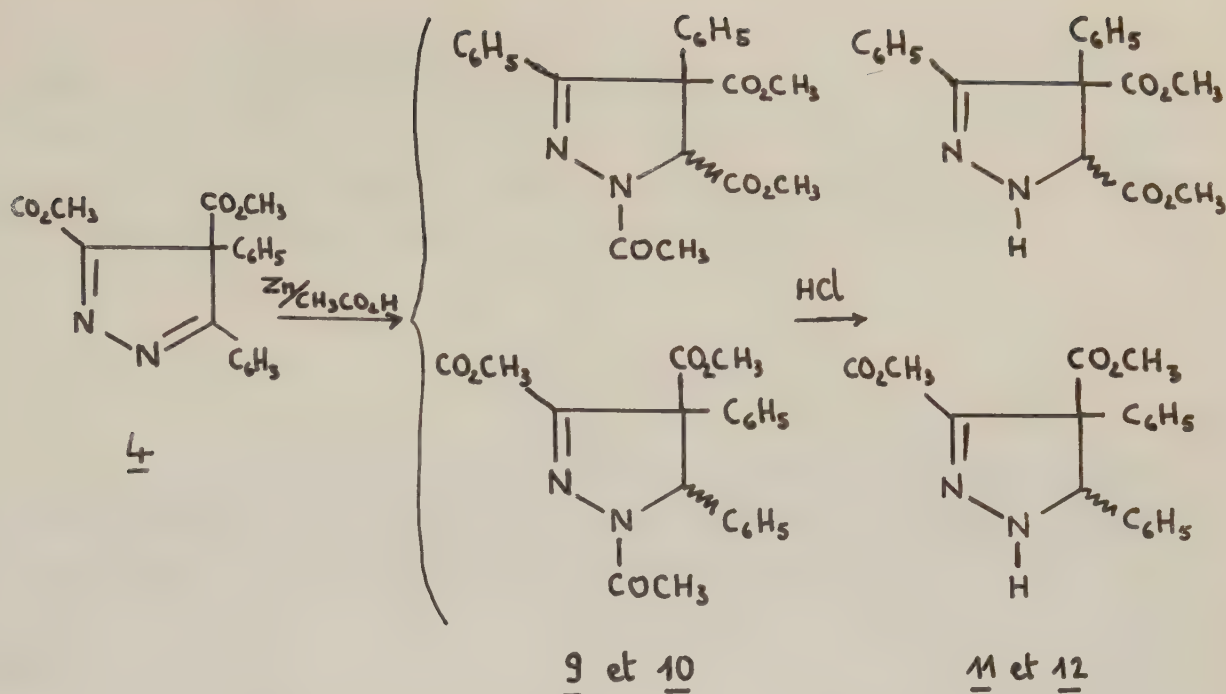
Tableau II
Spectres R.M.N. des pyrazoline-2 dans le deutérochloroforme



Composé	<u>9</u>	<u>9</u> ^a	<u>10</u>	<u>10</u> ^a	<u>11</u>	<u>11</u> ^b	<u>12</u>	<u>12</u> ^b	<u>13</u>	<u>13</u> ^c	<u>13</u> ^b	<u>14</u>
R ₁	2,54	2,74	2,50	2,74		7,85 (d) J = 2,5 Hz		7,85 (d) J = 2,5 Hz			masqué par C ₆ H ₅	
R ₃	7,0-7,5 (8H)	7,0-7,6 (8H)										
R _{4β}	7,6-7,85 (2H)	7,6-8,0 (2H)	7,2-7,8	7,3-7,9	7,1-7,7	7,0-7,6	7,1-7,7	7,15-7,65	7,2-7,4		7,0-7,45	7,0-7,6
R _{4α}	3,83	3,95	3,83	4,05	3,82	3,75	3,82	3,70	4,22 4,44 AB J _{AB} = 10,7 Hz	AB cen- tré à 4,57	multiplet centré à 4,15 OH : 4,48(t) 5,15(t) J = 4 Hz	7,84 (sé) d
R _{5β}	3,14	3,32	5,19	5,47	3,22	3,22	4,57	4,60 (d) J = 2,5 Hz	3,34 (d) J = 6,7 Hz	multiplet centré à 3,75	multiplet centré à 3,05	
R _{5α}	5,84	6,11	3,63	3,81	5,47	5,28 (d) J = 2,5 Hz	3,63	3,60	4,32 (t) J = 6,7 Hz	multiplet centré à 4,84	multiplet centré à 4,15	

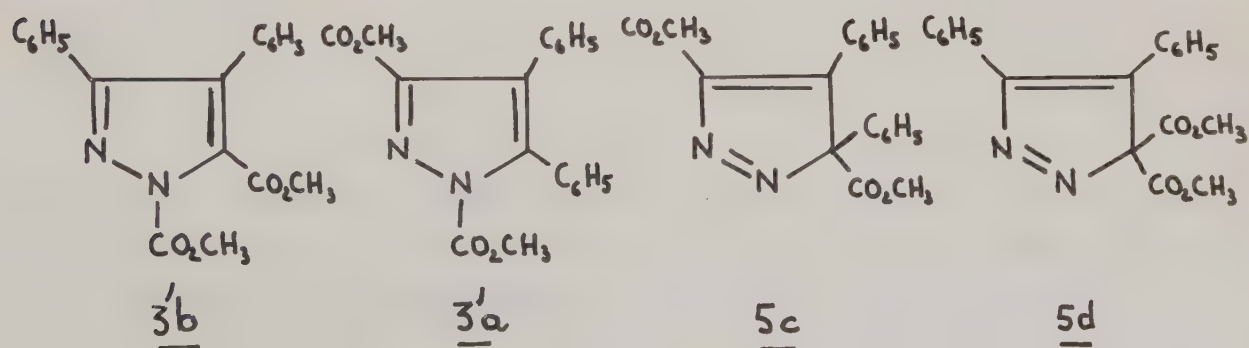
a - dans CF₃CO₂Hc - dans CDCl₃ + quelques gouttes de CF₃CO₂Hb - dans DMSO-d₆

d-sé - singulet élargi.



Nous examinerons en annexe de ce chapitre, la détermination des structures des pyrazoline-2 9, 10, 11 et 12, provenant de la réduction de l'isopyrazole 4 par le $\text{Zn}/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ ou l'hydrure de lithium aluminium.

Enfin une incertitude demeure quant à la structure du produit 5, pour lequel, vu la faible quantité obtenue, nous n'avons pas fait d'étude chimique. Nous ne pouvons pas trancher entre une structure N-carbométhoxy-pyrazole 3'a ou 3'b, qui proviendrait de l'isopyrazole 4 par migration du groupe carbométhoxy de la position 4 sur l'un des atomes d'azote et une structure pyrazolénine 5c ou 5d qui impliquerait une réversibilité de la transposition :



Signalons que le produit 5 n'est pas un intermédiaire dans la réaction de décarbométhoxylation de l'isopyrazole 4 en pyrazole 6. En effet, l'isopyrazole 4 en solution dans l'acide trifluoroacétique à température ambiante se transforme lentement en pyrazole 6, alors que le produit 5 reste inchangé (ces expériences ont été suivies par R.M.N.).

- Conclusion -

Ayant démontré que le produit normal de la transposition de VAN ALPHEN-HUTTEL du type I est un isopyrazole, on peut proposer un mécanisme commun pour les deux types de transposition.

type

I



II



Ces réarrangements peuvent être effectués par simple chauffage : on peut alors les considérer comme des réactions sigmatropiques d'ordre (1,5) supra-supra (c'est-à-dire avec rétention de configuration du groupe migrant) permises par voie thermique.

Des différences apparaissent dans une seconde étape du type I selon les substituants en position 4 de l'isopyrazole : s'il s'agit de groupements alkyles ou aryles, le produit est stable (6,7), comme dans le cas du diphenyl-3,4 hexaméthylène-4,5 isopyrazole (chapitre précédent) ;

si $R_4 = H$, il s'isomérise très facilement en pyrazole NH ; enfin, si R_3 ou R_4 est un groupement ester, l'isopyrazole se transforme dans des conditions énergiques de chauffage ou d'acidité, en pyrazole NH par départ du substituant en position 4.

ANNEXE

DETERMINATION DES STRUCTURES DES PRODUITS DE REDUCTION

DU DIPHENYL-3,4 DICARBOMETHOXY-4,5 ISOPYRAZOLE 4 :

REDUCTION D'ISOPYRAZOLES

Pour savoir si les couples de pyrazoline-2 9-10 et 11-12 sont des isomères de position de la liaison C=N ou des épimères au niveau du C5, nous avons effectué la réduction par l'hydruure de lithium aluminium des pyrazoline-2 11 et 12. Nous avons ainsi obtenu à partir de la pyrazoline-2 11, la diphényl-3,4 dihydroxyméthylène-4,5 pyrazoline-2 13 dont la structure, déterminée par ses spectres R.M.N. (tableau II) et de masse (tableau III), démontre celles de 11 et 9 respectivement diphényl-3,4 dicarbométhoxy-4,5 pyrazoline-2 et acétyl-1 diphényl-3,4 dicarbométhoxy-4,5 pyrazoline-2 (schéma 1) :

— Son spectre R.M.N. dans le CDCl_3 (tableau II) pris à 100 MHz et très étalé, présente un système AB ($\delta_A = 4,44$ ppm, $\delta_B = 4,22$ ppm, $J = 10,7$ Hz) attribuable au méthylène en position 4 et un doublet à 3,34 ppm ($J = 6,7$ Hz) attribuable au méthylène en position 5 couplé avec le proton H5 qui donne un triplet presque au milieu du système AB à 4,32 ppm. L'équivalence surprenante du méthylène en position 5 est supprimée par addition de quelques gouttes d'acide trifluoroacétique (qui induit également un déplacement des signaux vers les champs faibles). Il en est de même dans le $\text{DMSO}-d_6$ où l'on observe pour les méthylènes et le proton H5 des multiplets compliqués centrés à 3,05 ppm et 4,15 ppm et deux triplets ($J = 4$ Hz) à 4,48 ppm et 5,15 ppm pour les protons hydroxyliques : l'addition d'eau lourde supprime les signaux hydroxy et amino (masqué par les phényles) mais les protons du méthylène en position 5 restent sous la forme d'un multiplet.

— Son spectre de masse (tableau III) présente les pics correspondant aux départs à partir de l'ion moléculaire m/e 282 (49 %) des groupes hydroxyméthylènes : m/e 251 (14 %), m/e 221 (100 %) et m/e 31 (59 %) alors que la rupture des groupes phényles n'intervient pratiquement pas :

Spectres de masse des pyrazoline-2 11, 12 et 13

m/e	11	12	13	m/e	11	12	13	m/e	11	12	13	m/e	11	12	13	m/e	11	12	13
25	1,8	3	2,5	69	1,1	6		113	1,1	4		166	1,8	8	3	230		3	
26	6,3	17	12	70		6		114	1,5	4,5		167		12	1,5	231		71	
27	8,5	29	25	71		6,5		115	5,6	15	7,5	168		2		232		33	1
28	21	31	25	73	1,3	4		116	4,2	16	7	171		1,5		233		12	3
29	60	19	28	74	5,6	14	3,5	117	4,9	50	9	174		1,5		234		8	9
30	8,5	5	14	75	5,6	12	4	118	7	30	10	175	1	4,5		235	9,2	83	3
31	100	22	59	76	10	25	5	119	1,2	46	2,5	176	1,8	13	2,5	236	1,5	16	1
32	26	4,5	6	77	26	58	19	120			1	177	1,1	9	2	237		2	
34			2	78	6,3	54	4	121		15		178	4,9	4,2	5	245		2	
35	12	11	5	79	1,3	6	1	122		2		179	1,4	10	2,5	246		2,5	
36	23	14	5	81		4		123		2		180		2,5		247	17	100	
37	4,7	7	8	82		13		126	1	5	1,5	181		1		248	3,2	21	
38	3,2	10	-	83		4	2,5	127		3	1,5	186		1,5		249		5	1
39	15,5	32	31	84	71	8		128		4	3	187		3	1	250		3	3
40	2	4	5	85		2	2	129	1	4	1,5	188	1,1	4	1	251		3	14
41	3,7	17	8	86	4,2	4	1	130	1,2	5	8,5	189	7	2,7	5,5	252		1	3,5
42	2,6	5	4,5	87	2,7	7	1,5	131		4	1,5	190	6,4	24	5	253		1	
43	13	16	5	88	7	8	1,5	132		4	6	191	4,9	26	7	261		2	
44	8,9	40	2,5	89	16	4,2	7	133		1,5	1	192	2,7	16	5,5	262		1,5	
45	2,5	10	3	90	7,8	19	3,5	137		1,5		193	2,7	16	4,5	263		1	6
47	19	10	4	91	11	33	14	138		1,5		194		5	3,5	264			4,5
48			1,5	92	1,5	5	2	139	1,4	6	2,5	195			1	265			1
49	13	5	1,5	93		2,5		140		2,5	1	200		1,5		277		2	
50	8	27	12	94	1,4			141		2		201		2,5		278	6	33	
51	12	38	22	95	1,8	4		142		2,5		202		10	2,5	279	8,5	96	
52		15	5	96		5		143		3	1,5	203		6	2,5	280	14	29	
53		4	1	97		5		144		4	1	204		4	2,5	282			49
54		2		98		4		145		2		205	1,2	12	2,5	283			14
55	1,1	12		99		3		147		2		206		4,5	4,5	284			2
56		5		100		3		149		4,2		207		3	1	306	1,3	11	
57		13		101	1	7		150	1	9	1	208		3		307		3	
59	13	35		102	4,2	19	3	151	1	6,5	2	217		2,5		308		1	
60	1	3		103	11	35	7	152	1,8	9	3,5	218	2,4	15		338	2,7	63	
61	1,5	4	1	104	7	25	6	153		2,5	1	219	8,5	54	17	339	0,5	14	
62	3,9	10	3	105	22	46	1	161		4		220	7	63	16	340		2	
63	9,2	24	8	106	2,3	5		162		2,5		221	2,2	58	100				
64		6,5	2	109		4		163	1,8	7	2	222		10	25				
65		9	4,5	110		4,5	2	164	1,6	6	2	223		2,5	3				
67		4		112		3		165	7	30	11	229		5					

m/e 205 (2,5 %), m/e 175 (0,2 %) et m/e 128 (3 %) (schéma 2). Cette fragmentation est caractéristique de la structure proposée en raison de la facilité de la rupture des liaisons unissant les substituants hydroxyméthylènes aux carbones 4 et 5 (8,9). L'isomère de position de la liaison C=N de 13 donnerait les ions correspondant à 13 par isomérisation sous l'impact électronique dans le sens d'une augmentation de la conjugaison (9), mais le départ des groupes phényles à partir de l'ion moléculaire interviendrait probablement de façon plus importante que dans 13 (9).

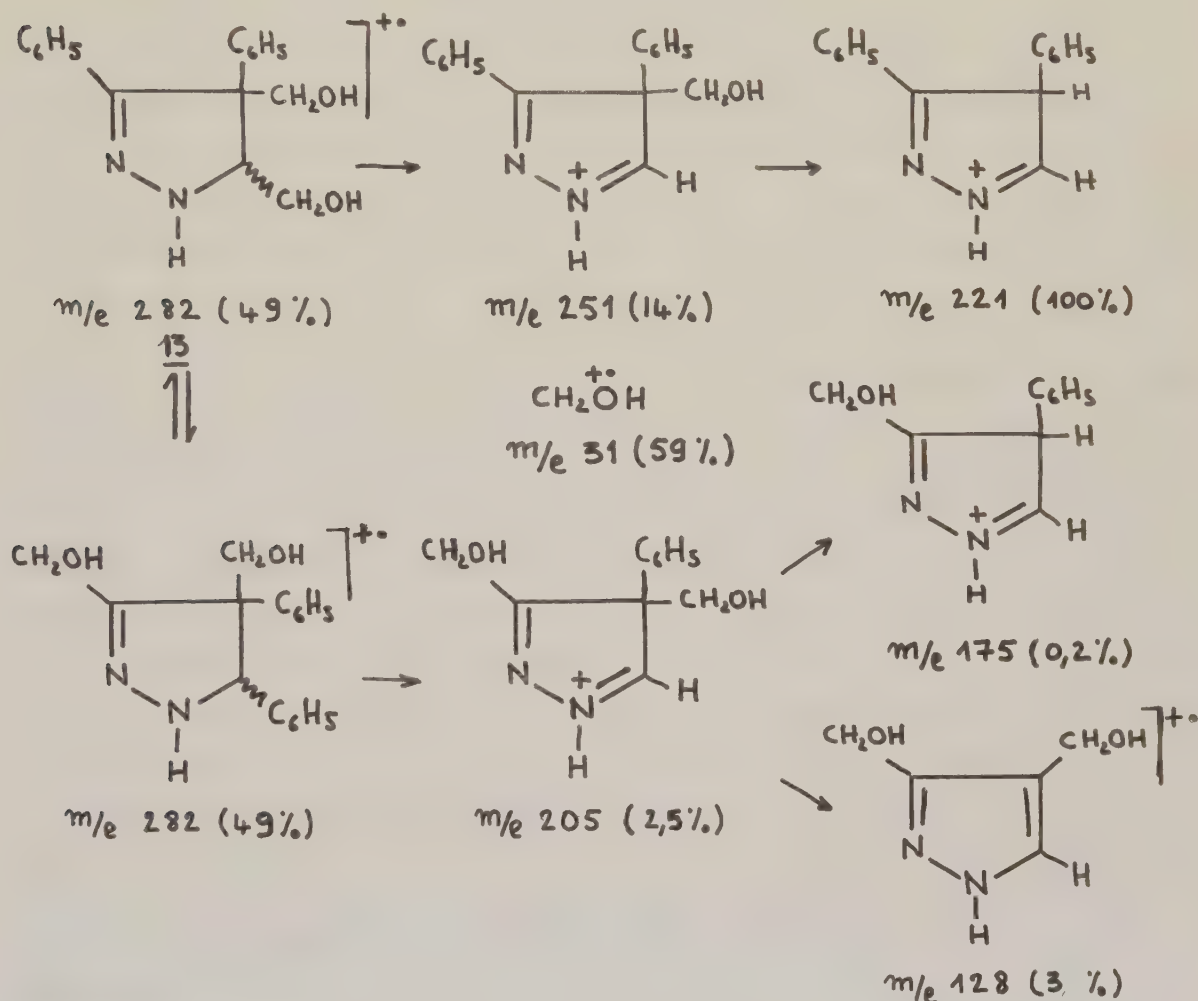


Schéma 2

Il faut également noter que la pyrazoline-2 13 a été isolée dans la réduction par l'hydruure de lithium aluminium de l'isopyrazole 4. Par contre, nous n'avons pu obtenir un produit analogue à 13 à partir de la

pyrazoline-2 12 ou de l'isopyrazole 4.

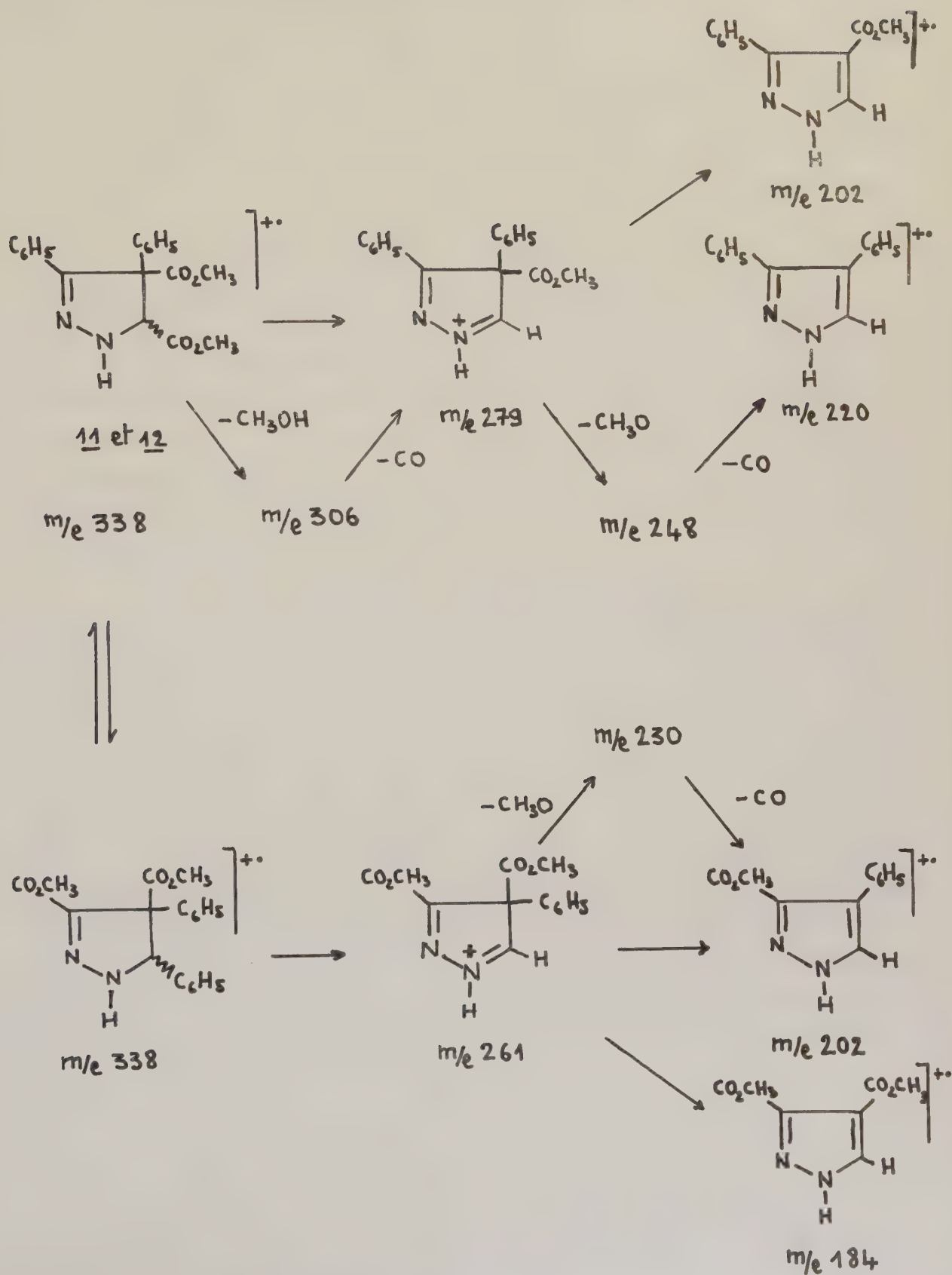
Toutefois, nous attribuons aux pyrazoline-2 10 et 12 les structures des épimères au niveau du C5 des pyrazoline-2 9 et 11 (schéma 1) sur la base des données suivantes.

— Les spectres U.V. dans l'éthanol des pyrazoline-2 11 et 12 sont très ressemblants : $\lambda_{\text{max}} = 210 \text{ nm}$ $\epsilon = 19000$; $\lambda_{\text{max}} = 292 \text{ nm}$ $\epsilon = 12000$ pour 11 et $\lambda_{\text{max}} = 212 \text{ nm}$ $\epsilon = 17000$; $\lambda_{\text{max}} = 291 \text{ nm}$ $\epsilon = 11500$ pour 12. La nette diminution du coefficient d'extinction molaire ϵ de la bande $n \rightarrow \pi^*$ de 11 et 12 par rapport à celui observé dans la phényl-3 pyrazoline-2 $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} = 282 \text{ nm}$ $\epsilon = 27800$ (10), traduit la perte de planéité du chromophore de 11 et 12 due à l'encombrement stérique entre les substituants phényles et carbométhoxy. Notons que l'isopyrazole 4 absorbe en U.V. dans l'éthanol à 209 nm $\epsilon = 18000$ et 315 nm $\epsilon = 13000$.

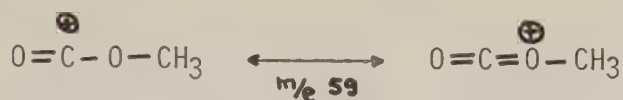
— Les spectres I.R. dans le chloroforme des pyrazoline-2 11 et 12, ainsi que des pyrazoline-2 9 et 10 sont pratiquement identiques (partie expérimentale). Les groupements esters de 11 et 12 donnent une seule bande forte centrée à 1740 cm^{-1} caractéristique des groupes carbométhoxy non conjugués. Un groupe carbométhoxy conjugué donnerait une absorption entre $1705\text{-}1715 \text{ cm}^{-1}$ ainsi que cela est observé pour les dicarbométhoxy-3,4 phényl-5 pyrazoline-2 cis et trans : respectivement 1742 cm^{-1} (non conjugué) ; 1715 cm^{-1} (conjugué) et 1739 cm^{-1} , 1709 cm^{-1} (11). Notons que les groupes carbométhoxy de l'isopyrazole 4 absorbent à 1755 cm^{-1} (non conjugué) et 1730 cm^{-1} (conjugué), ce qui montre que le groupe carbométhoxy conjugué des isomères de position de 11 et 12 absorberait à un nombre d'onde inférieur à 1730 cm^{-1} : en effet, la molécule de l'isopyrazole 4 étant plus rigide que celle des pyrazoline-2 11 et 12, l'encombrement stérique entre les substituants qui diminue la conjugaison du chromophore considéré - donc exerce un effet hypsochrome - est moindre pour 11 et 12 que pour 4.

— Les spectres de masse des pyrazoline-2 11 et 12 (tableau III) mettent en évidence la prépondérance du départ des groupes carbométhoxy, celui des groupes phényles étant très faible (schéma 3), ce qui est caractéristique des structures proposées possédant deux substituants

Schéma 3

Fragmentation des pyrazoline-2 11 et 12

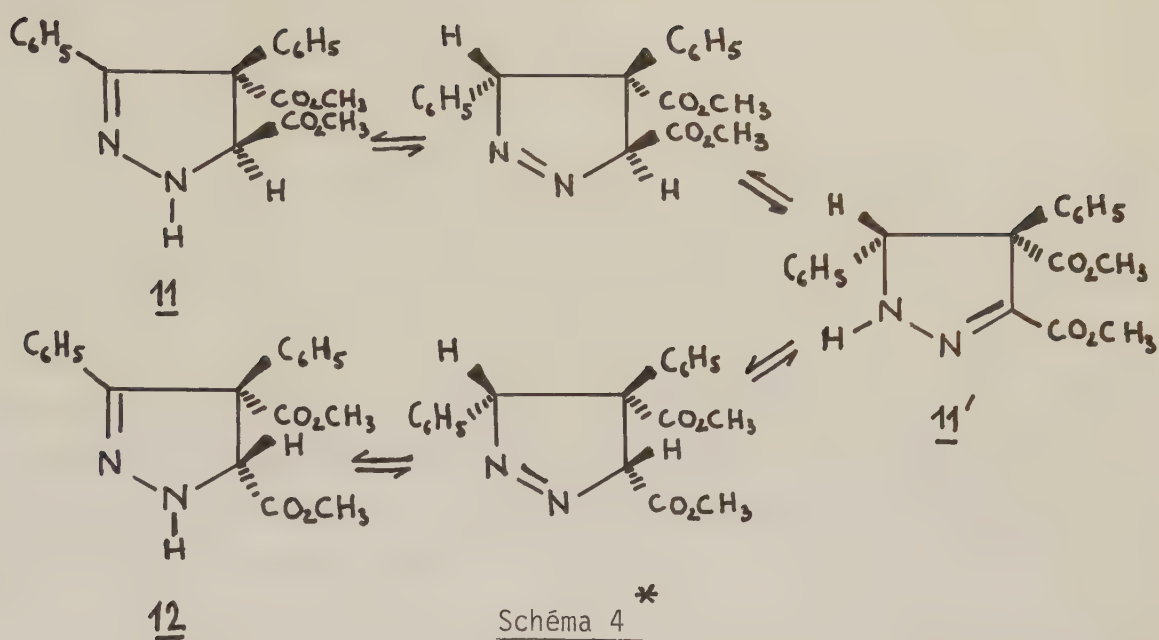
carbométhoxy en 4 et 5 (8,9). On pouvait attendre toutefois pour ces composés un départ de radicaux phényles plus important en raison de l'isomérisation probable en carbométhoxy-3,4 diphényl-4,5 pyrazoline-2 (9) puisque les dicarbométhoxy-3,4 phényl-5 pyrazoline-1 sont isomérisés préférentiellement en dicarbométhoxy-3,4 phényl-5 pyrazoline-2 (11). Cette anomalie s'explique par la plus grande stabilité des radicaux et cations carbométhoxy par rapport aux radicaux et cations phényles



et par des données indiquées au paragraphe suivant.

Les pyrazoline-2 11 et 12 présentent néanmoins une grande différence en ce qui concerne la stabilité de l'ion moléculaire sous l'impact moléculaire : la faible stabilité de 11 par rapport à 12 doit être attribuée à un encombrement stérique au niveau des carbones 4 et 5 de l'hétérocycle plus grand dans 11 que dans 12, ce qui favorise le départ du substituant en position 5 dans 11.

— La saponification par la potasse-méthanol des pyrazoline-2 11 et 12 conduit au même diacide 14. Celui-ci, estérifié par le méthanol- H_2SO_4 conduit à la pyrazoline-2 12 (schéma 1). Cette isomérisation cis-trans baso-catalysée de la pyrazoline 11 résulte certainement de l'isomérisation de position par rapport à la liaison $\text{C}=\text{N}$ via une pyrazoline-1 (schéma 4) ainsi que cela a été précédemment décrit (10). Toutefois, la pyrazoline-2 11', bien que possédant en 3 le substituant le plus favorable à la conjugaison avec la double liaison $\text{C}=\text{N}$ (11), c'est-à-dire un groupement carbométhoxy, est vraisemblablement déstabilisée par un encombrement stérique au niveau des positions 4 et 5 plus grand que dans la pyrazoline-2 12. Cela implique qu'un groupe phényle est plus encombrant qu'un groupe carbométhoxy ; en effet, dans le cas du cyclohexane, les énergies conformationnelles des groupes phényles et carbéthoxy sont respectivement de $\Delta G_{\text{C}_6\text{H}_5} = 3,0$ et $\Delta G_{\text{CO}_2\text{Et}} = 1,20$ (12).



Nous ne pouvons toutefois pas éliminer la possibilité d'une épimérisation du carbone 5 sans intervention d'isomérisation de position, soit par coupure de la liaison C5-N1, soit par arrachement du proton "acide" de la position 5 par la base.

De même, la R.M.N. est en accord avec ces structures (tableau II). En effet, les effets anisotropiques du groupe carbométhoxy en position 4 déblindent le proton H5 en vis-à-vis et le courant de cycle du groupe phényle en position 4 blinde le proton H5 en vis-à-vis. Donc le proton H5 de 11 doit être déblindé par rapport à celui de 12 : respectivement 5,47 ppm et 4,57 ppm.

De plus, dans la pyrazoline-2 11, le courant de cycle du groupe phényle en position 4 blinde le groupe carbométhoxy de la position 5 en vis à vis, donc celui-ci doit être blindé par rapport à celui de 12 : respectivement 3,22 ppm et 3,63 ppm. Le groupe carbométhoxy de la position 4 possède dans les composés 4, 11 et 12 un environnement chimique peu différent : respectivement 3,86 ppm, 3,82 ppm et 3,82 ppm.

(*) Notons que le problème du moment de l'hydrolyse importe peu, puisque les groupes CO₂H et CO₂CH₃ ont un comportement très proche vis-à-vis de la conjugaison avec la double liaison C=N et de l'énergie conformationnelle.

- Conclusion -

Les structures des pyrazoline-2 11 et 12 montrent que l'attaque de l'hydrure dans la réduction de l'isopyrazole 4 se fait uniquement sur le carbone 5 porteur d'un groupe carbométhoxy très électro-attracteur d'électrons et préférentiellement (environ 70 %) par la face opposée au groupe phényle en position 4 qui est plus encombrant que le groupe carbométhoxy. Ce résultat est semblable à celui observé dans la réduction du diphényl-3,4 hexaméthylène-4,5 isopyrazole (chapitre précédent) qui avait lieu uniquement en position 3 porteur du substituant le plus électro-attracteur d'électrons (C_6H_5).

Pour généraliser ces conclusions, nous avons étudié la réduction par le $Zn-CH_3CO_2H$ et l'hydrure de lithium aluminium du phényl-3 triméthyl-4,4,5 isopyrazole (13) et du tétraméthyl-3,4,4,5 isopyrazole (13) préparés par condensation de l'hydrazine et des β -dicétones correspondantes. Cependant, ces deux produits n'ont pas conduit à des pyrazoline-2 et pyrazolidines mais à des produits provenant de la rupture du cycle isopyrazole. La réduction des isopyrazoles dépend donc également de la nature des substituants portés par cet hétérocycle :

— Lorsque ces substituants sont volumineux, l'attaque des protons sur l'hétérocycle est difficile : on obtient des pyrazoline-2 (groupements C_6H_5 , CO_2CH_3 , hexaméthylène).

— Lorsque ces substituants sont peu encombrants (CH_3), la réduction de l'isopyrazole est totale ; on obtient des produits correspondants à la rupture de la liaison N-N de l'hétérocycle (14) et de la β -dicétone de départ.

Cela limite l'intérêt synthétique par cette voie des pyrazoline-2 tétrasubstituées-3,4,4,5 qui sont des substrats très intéressants pour l'étude des problèmes d'isomérisation de la structure pyrazoline-2.

- PARTIE EXPERIMENTALE -

Les spectres R.M.N. de ^1H à 60 MHz ont été enregistrés dans différents solvants avec du TMS comme référence interne sur le Varian T 60 de notre laboratoire. Les points de fusion (non corrigés) ont été pris en capillaire. Tous les produits nouveaux donnent des analyses centésimales correctes.

Les spectres de masse ont été enregistrés à 70 e.V. par M. SALAGER sur l'appareil C.E.C. 21-110 de l'E.N.S.I. de Chimie de Montpellier.

- Diphényl-3,3 dicarbométhoxy-4,5 pyrazolénine, 1' :

Selon le mode expérimental de VAN ALPHEN (2).

- Transposition dans l'acide acétique du produit précédent :

On chauffe à reflux pendant deux heures 3,5 g de pyrazolénine 1' dans 50 cm³ d'acide acétique pur. On reprend par l'eau, extrait à l'éther, lave à l'eau, puis au bicarbonate de sodium, puis à nouveau à l'eau. Après avoir séché sur Na₂SO₄, on concentre. L'huile obtenue est reprise par du méthanol à froid, le diphényl-3,4 dicarbométhoxy-4,5 isopyrazole 4 reste insoluble ; Rdt = 70 %, F = 147-8° (méthanol). La solution mère est évaporée partiellement puis abandonnée au réfrigérateur : le produit 5 précipite, Rdt = 2 %, F = 191-2° (méthanol).

On évapore le méthanol et on reprend par un mélange d'éther-éther de pétrole : le diphényl-3 (5),4 carbométhoxy-5(3) pyrazole 6 précipite, Rdt = 2 %, F = 219-220° (chloroforme), [litt. (2), F = 218°] . L'huile résiduelle est chromatographiée sur colonne d'alumine avec un mélange éther-éther de pétrole : on récupère du produit de départ 1'.

- Décarbométhoxylation de l'isopyrazole, 4 :

On porte à reflux pendant 48 heures 1 g de produit 4 dans 40 cm³ d'acide acétique. On distille l'acide acétique sous pression réduite : il reste un solide qui est repris par un peu d'éther. On filtre et on recristallise dans le chloroforme : c'est le pyrazole 6, F = 220°, Rdt = 80 %. Les solutions étherées et chloroformiques sont évaporées : le spectre R.M.N. de l'huile obtenue montre qu'il s'agit d'un mélange 50/50 des produits 4 et 6.

- Hydrolyse et décarboxylation des produits 4, 5 et 6 :

Selon le mode expérimental de VAN ALPHEN (2).

- Estérification du diphényl-3(5),4 carboxy-5(3) pyrazole 7 :

300 mg de 7 sont dissouts dans 50 cm³ de méthanol additionné de 0,1 cm³ d'acide sulfurique concentré et portés 5 heures à reflux. Le méthanol est évaporé et le résidu solide recristallisé dans le chloroforme : il s'agit du pyrazole 6 : F = 218-9°C (Rdt = 80 %).

- Réduction par le zinc-acide acétique de l'isopyrazole , 4 :

On chauffe 2 heures à reflux dans 30 cm³ d'acide acétique 1 g d'isopyrazole 4 en présence de 2 g de zinc. On reprend par l'eau, on extrait à l'éther, puis la solution étherée est lavée successivement par l'eau, par une solution saturée de bicarbonate de sodium et, à nouveau, par l'eau; Après l'avoir séchée et évaporée, l'huile obtenue est reprise par un peu de méthanol. Les premiers cristaux qui précipitent sont recueillis et recristallisés dans le méthanol : c'est l'acétyl-1 diphényl-3,4 dicarbométhoxy-4,5 pyrazoline-2 trans* 9, F = 186-7°, Rdt = 50 %.

(*) Ici et dans la suite, la stéréochimie trans et cis est considérée vis à vis des deux mêmes substituants en positions 4 et 5 de l'hétérocycle.

La solution mère est concentrée et on chromatographie l'huile obtenue sur colonne d'alumine avec de l'éther comme éluant : on obtient ainsi l'acétyl-1 diphenyl-3,4 dicarbométhoxy-4,5 pyrazoline-2 cis 10, F = 159-60° (éther), Rdt = 20 %.

- Hydrolyse des N-acétyl pyrazolines 9 et 10 :

400 mg de N-acétyl pyrazoline-2 sont mis en solution dans 5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré en présence d'un peu de dioxanne pour faciliter la solubilisation. On laisse une nuit à température ambiante, on reprend par 30 cm³ d'eau, extrait à l'éther, sèche et concentre :

Diphényl-3,4 dicarbométhoxy-4,5 pyrazoline-2 trans 11 :

Le produit brut obtenu est un mélange en parties égales de produit de départ 9 et de pyrazoline NH 11 (d'après le spectre R.M.N.). Le mélange est dissout dans le minimum de méthanol, le premier produit qui cristallise est le produit acétylé 9. Après filtration, il cristallise un deuxième produit, 11, F = 149-50° (CH₃OH).

Diphényl-3,4 dicarbométhoxy-4,5 pyrazoline-2 cis 12 :

Le produit brut obtenu est un mélange 20-80 de produit de départ 10 et de pyrazoline NH 12 (d'après le spectre R.M.N.). On dissout le mélange dans le tétrachlorure de carbone, duquel cristallise la pyrazoline 12, F = 170-1° (CCl₄).

← Réduction par l'hydrure de lithium aluminium de l'isopyrazole 4 :

A une suspension de 0,80 g (20 mmoles) de AlLiH₄ dans 40 cm³ de THF, on ajoute sous agitation 1,7 g (5 mmoles) d'isopyrazole 4 dans 40 cm³ de THF. On porte ensuite à reflux sous azote durant 4 heures. On détruit l'excès d'hydrure avec de l'acétate d'éthyle, puis on ajoute 2 à 3 cm³ d'eau. On filtre, sèche sur sulfate de sodium et concentre. L'huile résiduelle est reprise par un peu d'éther et abandonnée au réfrigérateur :

la diphényl-3,4 dihydroxyméthylène-4,5 pyrazoline-2 trans 13 précipite en l'espace de plusieurs jours : les cristaux, filtrés, sont recristallisés dans le chloroforme : F = 134-5°C, Rdt = 40 %. Du filtrat, nous n'avons pu isoler l'isomère cis.

- Réduction par l'hydrure de lithium-aluminium de la pyrazoline-2 11 :

Le mode opératoire est semblable à celui utilisé pour l'isopyrazole 4, mais le solvant choisi est l'éther : Rdt = 60 %. La même expérience effectuée avec la pyrazoline-2 12 n'a pas permis d'isoler l'isomère cis.

- Saponification des pyrazoline-2 11 et 12 :

250 mg de produit 11 (respectivement 12) sont mis à reflux durant 2 heures dans 20 cm³ de méthanol dans lequel on a dissous 1 g de potasse. On reprend par l'eau, acidifie avec de l'acide chlorhydrique 2N et extrait au chloroforme. La phase chloroformique est séchée et concentrée : dans les deux cas, la diphényl-3,4 dicarboxy-4,5 pyrazoline-2 cis 14 est obtenue solide. F = décomposition vers 85°C.

- Estérification de la pyrazoline-2 cis 14 :

200 mg de produit 14 sont dissouts dans 30 cm³ de méthanol additionné de 0,1 cm³ d'acide sulfurique concentré et portés 5 heures à reflux. Le méthanol est évaporé ; de l'huile résiduelle reprise avec un peu d'éther, on précipite la diphényl-3,4 dicarbométhoxy-4,5 pyrazoline-2 cis 12 recristallisée dans CCl₄.

- Réduction par le zinc-acide acétique du phényl-3 triméthyl-4,4,5 isopyrazole :

Ce composé, préparé selon la méthode décrite par EVNIN et coll. (13) est réduit selon le mode opératoire décrit pour l'isopyrazole 4. L'huile résiduelle obtenue (rendement = 60 %) contient 55 % d'isopyrazole de départ F = 89-91°C (C₆H₆-hexane) [litt. 90-92°C (13)] et 45 % d'iso-

butyrophénone $E_{b20} = 105-10^{\circ}\text{C}$ [litt. $E_{b10} = 91,5-92-5^{\circ}\text{C}$ (15)].

- Réduction par l'hydruure de lithium-aluminium du phényl-3 triméthyl-4,4,5 isopyrazole et du tétraméthyl-3,4,4,5 isopyrazole (13) :

Ces composés sont réduits selon le mode opératoire décrit pour l'isopyrazole 4. Dans les deux cas, le spectre R.M.N. du produit brut présente, à côté des signaux de faible intensité de l'isopyrazole de départ, un massif très important entre 0,7 et 1,5 ppm, des multiplets de faible intensité entre 3,3 et 4,4 ppm et dans le premier cas, un massif dans la région des protons aromatiques ; la C.C.M. montre également un grand nombre de produits. Par chromatographie sur colonne d'alumine avec de l'éther pour éluant, nous avons obtenu pur seulement l'isopyrazole non détruit.

- Spectres infra-rouge des composés 4, 9, 10, 11 et 12 :

isopyrazole 4 : CO_2CH_3 conjugué 1730 cm^{-1} (forte) ; CO_2CH_3 non conjugué 1755 cm^{-1} (forte) ; $\text{C}=\text{N}$ 1540 cm^{-1} (faible et large)

pyrazoline-2 9 et 10 : CO_2CH_3 1750 cm^{-1} (forte) ; COCH_3 1670 cm^{-1} (forte) ; $\text{C}=\text{N}$ 1600 cm^{-1} (faible).

pyrazoline-2 11 et 12 : CO_2CH_3 1740 cm^{-1} (forte) ; $\text{C}=\text{N}$ 1600 cm^{-1} (faible et large) ; NH 3370 cm^{-1} (faible et large).

BIBLIOGRAPHIE

1. G. WITTIG et J.J. HUTCHISON, *Annalen*, 1970, 741, 89.
 2. J. VAN ALPHEN, *Rec. Trav. chim., Pays-Bas*, 1943, 62, 485.
 3. R. HÜTTEL, K. FRANKE, H. MARTIN et J. RIEDL, *Chem. Ber.*, 1960, 93, 1433.
 4. K.V. AUWERS et H. MAUSS, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1926, 59, 611.
 5. J. ELGUERO et R. JACQUIER, *Tetrahedron Letters*, 1965, 1175.
 6. K.V. AUWERS et F. BERGMANN, *Annalen*, 1929, 472, 287.
 7. I.I. GRANDBERG, A.P. KRASNOSHCHER; G.K. FAIZOVA et A.N. KOST, *J. Gen. Chem. U.S.S.R.*, 1963, 33, 2521.
 8. N. RABJOHN et K.B. SLOAN, *J. Heterocyclic Chem.*, 1970, 7, 1273.
 9. M.J. RAMOS, Thèse, Montpellier, 1973.
 10. J. ELGUERO et R. JACQUIER, *Bull. Soc. chim. France*, 1965, 769.
 11. W.M. JONES, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, 81, 5153.
 12. *Topics in stereochemistry*, J. WILEY, Vol. 1, p.207-208.
 13. A.B. EUNIN, D.R. ARNOLD, L.A. KARNISCHKY et E. STROM, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1970, 92, 6218.
 14. R.J. CRAWFORD, A. MISHRA et R.J. DUMMEL, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1966, 68, 3959.
 15. J. LEVY et TABART, *Bull. Soc. chim.*, 1931, 49, 1784.
-

CONCLUSION

Dans une première partie, nous avons montré que la condensation de N-méthyl-hydrazones et de N-phényl-hydrazones de composés carbonylés sur les esters acétyléniques permet la synthèse de pyrroles, lorsque le composé carbonylé est une cétone et de pyrazoline-2 et pyrazoles lorsqu'il s'agit d'aldéhydes.

Dans le cas de l'acétylène dicarboxylate de méthyle, les produits obtenus sont formés selon des mécanismes déjà décrits.

Par contre, nous avons obtenu des résultats nouveaux avec le propiolate de méthyle.

Ainsi, dans le cas des aldéhydes et de la cyclopentanone, nous avons isolé pour la première fois l'intermédiaire de structure ènehydrazine proposé antérieurement. De plus, dans le cas des N-méthylhydrazones d'aldéhydes, sa cyclisation acido-catalysée conduit à des pyrazoline-2 portant le reste aldéhydique en position 5 ; nous avons montré que cette transposition intervient à partir d'un ion pyrazolinium-5 et de dérivés diaziridines. Cette transposition n'a pas lieu en série N-phényle où l'oxydation de l'intermédiaire pyrazolinium-5 est prépondérante.

Ce mécanisme explique également l'isomérisation de la double liaison C=N dans la formation des pyrazoline-2 dérivant de l'acétylène dicarboxylate de méthyle ainsi que dans celle de dérivés de tétrahydro-1,4,5,6 pyridazine par condensation de la pipéridazine sur certains composés carbonylés.

Nous avons, enfin, mis en évidence un comportement énaminique des N-arylhydrazones d'aldéhydes dans leur addition sur le propiolate de méthyle. L'intermédiaire réactionnel, de structure arylhydrazone du β -acylacrylate de méthyle anti-trans, n'a pu être isolé que sous la configuration syn-trans. Ce composé a été cyclisé en deux produits différents selon les conditions employées : dihydro-2,3 pyridazinone-3 en présence d'une catalyse acide et pyrazole sans catalyse acide.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous nous sommes tout d'abord intéressé à la structure du seul exemple de pyrazoline-3 NH décrit dans la littérature ; nous avons montré qu'il s'agit en fait d'une pyrazoline-2. La cause de cette erreur provient de la structure erronée du produit de la transposition de VAN ALPHEN-HÜTTEL dont elle dérive par réduction ; nous avons montré qu'il s'agit non pas d'un pyrazole, mais d'un isopyrazole.

Ce résultat n'est pas un cas particulier de la transposition acido-catalysée des pyrazolénine-3,3 disubstituées : nous avons en effet repris le travail effectué en 1943 par VAN ALPHEN à la lumière des nouvelles méthodes physico-chimiques de détermination structurale et montré que ce réarrangement conduit non pas à des pyrazoles, mais à des isopyrazoles.

La réduction des isopyrazoles, obtenus par cette voie, permet la synthèse facile des pyrazoline-2 3,4,4,5 tétrasubstituées qui sont des substrats très intéressants pour l'étude des phénomènes d'isomérisation du noyau pyrazoline-2.

Toutefois, nous devons émettre quelques réserves quant à la stabilité de ces pyrazoline-2 dans les conditions de la réduction.

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le
Le Président de l'Université
des Sciences et Techniques du Languedoc

